Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2001-10

Spinosad
Insecticide Successmd 480SC Naturalyte
Insecticide Conservemd 480SC Naturalyte

La matière active, Spinosad, et les préparations commerciales, l'insecticide Success[md] 480SC Naturalyte et l'insecticide Conserve[md] 480SC Naturalyte, pour la lutte contre les organismes nuisibles des pommiers, des plantes ornementales d'extérieur et des gazons, ont été homologuées pour une durée limitée en vertu de l'article 17 du Règlement sur les produits antiparasitaires.

La présente note réglementaire fournit un sommaire des données examinées et les raisons à l'origine de la décision réglementaire relative à ces produits.

(also available in English)

Le 17 août 2001

Ce document est publié par la Division de la documentation et de la coordination des demandes d'homologation, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) du ministère de la Santé du Canada a homologué pour une durée limitée l'insecticide de qualité technique Spinosad, un insecticide mis au point par Dow AgroSciences LLC, et les préparations commerciales insecticides Conserve[md] 480SC Naturalyte, pour la lutte contre les organismes nuisibles des plantes ornementales d'extérieur et des gazons, et Success[md] 480SC Naturalyte, pour la lutte contre la tordeuse à bandes obliques dans le pommier. Ces produits pourraient remplacer des pesticides organophosphorés.

Sur demande à l'ARLA, les méthodes d'analyse du Spinosad dans les matrices environnementales sont mises à la disposition des organismes de recherche et de surveillance.

À titre de condition d'homologation temporaire, Dow AgroSciences Canada Inc. devra effectuer des études additionnelles sur les résidus, sur l'exposition et sur la valeur du produit. Après examen de ces nouvelles études, l'ARLA publiera un projet de décision d'homologation et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision d'homologation.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et étiquetage 1
1.1 Description de la matière active et des préparations qui la contiennent 1
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active 3

2.0 Méthodes d'analyse 5
2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle qu'obtenue 5
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 5
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 6
2.3.1 Méthode pour résidus multiples appliquées à l'analyse du résidu 6
2.3.2 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux 6
2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale 7

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 7
3.1 Effets d'importance sanitaire et vétérinaire, issus de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à des produits de transformation dans la matière active 7
3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion 7
3.1.2 Toxicité aiguë - MAQT et formulation 9
3.1.3 Génotoxicité 10
3.1.4 Toxicité chronique et toxicité subchronique 10
3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement 18
3.1.6 Neurotoxicité (aiguë, subchronique, chronique) 21
3.1.7 Sommaire toxicologique intégré 22
3.2 Détermination de la dose quotidienne admissible (DQA) 24
3.3 Dose aiguë de référence 25
3.4 Sélection du résultat toxicologique recherché pour l'estimation des risques associés à l'exposition professionnelle et à l'exposition occasionnelle 25
3.5 Incidences sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 26
3.5.1 Évaluation de l'exposition des utilisateurs 26
3.5.2 Exposition occasionnelle 29
3.5.3 Exposition professionnelle 30

4.0 Résidus 30
4.1 Définition des résidus visés par les limites maximales de résidus (LMR) 30
4.1.1 Définition des résidus visés par les LMR dans les pommes 30
4.1.2 Définition des résidus dans les aliments d'origine animale en fonction de la LMR 33
4.2 Innocuité des résidus pour les consommateurs 35
4.3 Innocuité des résidus pour les travailleurs 36

4.4 LMR proposées et LMR existantes (au Canada et internationales) 36
4.4.1 Conformité aux LMR existantes au Canada 36
4.4.2 LMR proposées au Canada 36
4.5 Proposition de LMR à l'importation 36
4.6 LMR établies internationalement 36

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement 36
5.1 Propriétés physico-chimiques en relation avec l'environnement 36
5.2 Sommaire du devenir et du comportement en milieu terrestre 37
5.2.1 Transformation abiotique 37
5.2.2 Biotransformation 37
5.2.3 Mobilité 37
5.2.4 Dissipation et accumulation dans les conditions observées sur le terrain 37
5.3 Sommaire du comportement et du devenir dans les systèmes aquatiques 38
5.3.1 Transformation abiotique 38
5.3.2 Biotransformation 38
5.4 Bioconcentration 39
5.5 Concentration prévue dans l'environnement (CPE) 39
5.5.1 Sol 39
5.5.2 Systèmes aquatiques 39
5.5.3 Végétation et autres sources alimentaires 39

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 39
6.1 Effets sur les organismes terrestres 39
6.2 Effets sur les organismes aquatiques 40
6.3 Estimation des risques 40
6.3.1 Devenir et comportement dans l'environnement 40
6.3.2 Organismes terrestres 40
6.3.3 Organismes aquatiques 40
6.4 Atténuation des risques 41

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité 41
7.1 Efficacité 41
7.1.1 Usages prévus 41
7.1.2 Mode d'action 42
7.1.3 Cultures 42
7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles 42
7.1.5 Volume total de pulvérisation 45
7.2 Toxicité pour les plantes traitées (notamment les divers cultivars) ou sur les produits de ces plantes 45

7.3 Observations relatives à des effets secondaires non souhaités ou imprévus, p. ex., sur des organismes utiles et d'autres organismes non visés, des cultures subséquentes, d'autres végétaux, des parties de plantes traitées servant à la propagation (p. ex., semences, boutures, stolons) 46
7.3.1 Effets sur les cultures subséquentes 46
7.3.2 Effets sur des cultures contiguës 46
7.4 Considérations d'ordre économique 46
7.5 Pérennité 46
7.5.1 Recensement des solutions de remplacement 46
7.5.2 Contribution à l'atténuation des risques 47
7.5.3 Renseignements sur l'incidence observée ou possible de l'acquisition de la résistance 47
7.6 Conclusions 48

8.0 Conclusions générales 49
8.1 Chimie 49
8.2 Toxicologie 49
8.3 Exposition professionnelle 49
8.4 Résidus 50
8.5 Estimation environnementale 53
8.6 Estimation de la valeur 53
8.7 Considérations liées à la politique de gestion des substances toxiques 53

9.0 Décision réglementaire 54

Liste des abréviations 55

Annexe I Sommaire toxicologique 57

Annexe II Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments 69

Annexe III Évaluation environnementale 73
Tableau 1 Sommaire de la transformation, de la mobilité et du devenir du Spinosad 73
Tableau 2 Sommaire des produits de transformation qui se sont formés au cours des études sur le devenir en milieu terrestre 74
Tableau 3 Sommaire de la transformation et du devenir du Spinosad en milieu aquatique 74
Tableau 4 Sommaire des produits de transformation qui se sont formés lors des études sur le devenir en milieu aquatique 75
Tableau 5 Concentration maximale prévue dans l'environnement (CPE) de Spinosad (facteurs A et D) sur les végétaux et d'autres sources d'aliments immédiatement après une application à la dose maximale saisonnière proposée de 261 g m.a. au total/ha 75
Tableau 6 Sommaire des risques encourus par les organismes terrestres non ciblés 76

Tableau 7 Sommaire des risques pour des organismes aquatiques non ciblés 77

Annexe IV Sommaire de la valeur 79
Tableau 1 USC 14 : Cultures vivrières terrestres (tordeuse à bandes obliques) 79
Tableau 2 USC 27 : Plantes extérieures d'ornement (lutte contre les larves du diprion, de la spongieuse, de la livrée et de la chrysomèle) 79
Tableau 3 USC 27 : Plantes extérieures d'ornement (lutte contre le thrips des petits fruits) 79
Tableau 4 USC 30 : Pelouses 80

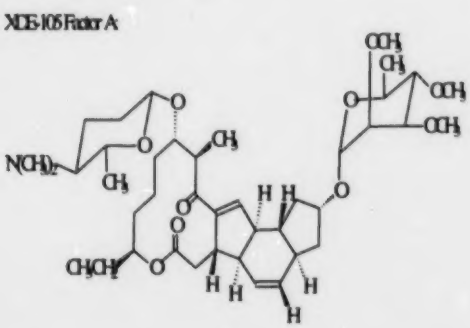
1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et étiquetage

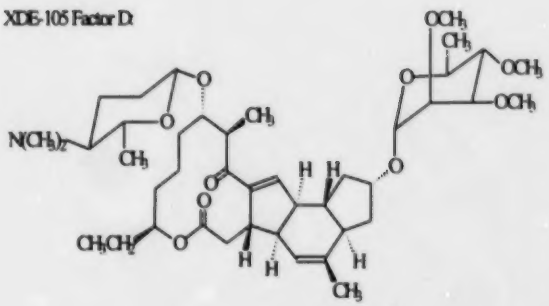
1.1 Description de la matière active et des préparations qui la contiennent

Identité de la matière active de qualité technique (MAQT)

Matière active :	Spinosad, contenant un mélange de XDE-105 facteur A et de XDE-105 facteur D
Utilité :	insecticide
Noms chimiques (Union internationale de chimie pure et appliquée, IUPAC) :	**XDE-105 facteur A :** (2R,3aS,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-désoxy-2,3,4-tri-O-éthyl-L-mannopyranosyloxy)-13-(4-diméthylamino-2,3,4,6-tétradésoxy-β-D-érythropy-ranosyloxy)-9-éthyl-2,3,3a,5a,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-hexadécahydro-14-méthyl-1H-8-oxacyclododéca[b]as-indacène-7,15-dione **XDE-105 facteur D :** (2R,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-désoxy-2,3,4-tri-O-méthyl-α-L-mannopyranosyloxy)-13-(4-diméthylamino-2,3,4,6-tétradésoxy-β-D-érythropyranosyloxy)-9-éthyl-2,3,3a,5a,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-hexadécahydro-4,14-diméthyl-1H-8-oxacyclododéca[b]as-indacène-7,15-dione

Noms chimiques (Chemical Abstracts Service) (CAS) :	**XDE-105 facteur A :** 2-[(6-désoxy-2,3,4-tri-O-méthyl-α-L-manno-pyranosyl)oxy]-13-[[5-(diméthylamino)tétrahydro-6-méthyl-2H-pyran-2-yl]oxy]-9-éthyl-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b tétradécahydro-14-méthyl-1H-as-indacèno[3,2-d]oxacyclododécin-7,15-dione **XDE-105 facteur D :** 2-[(6-désoxy-2,3,4-tri-O-méthyl-α-L-manno-pyranosyl)oxy]-13-[[5-(diméthylamino)tétrahydro-6-méthyl-2H-pyran-2-yl]oxy]-9-éthyl-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b tétradécahydro-4,14-diméthyl-1H-as-indacèno[3,2-d] oxacyclododécin-7,15-dione
Numéros CAS :	XDE-105 facteur A : 131929-60-7 XDE-105 facteur D : 131929-63-0
Formules moléculaires :	XDE-105 facteur A : $C_{41}H_{65}NO_{10}$ XDE-105 facteur D : $C_{41}H_{67}NO_{10}$
Masses moléculaires :	XDE-105 facteur A : 731,45 XDE-105 facteur D : 745,45
Formule développée :	





Pureté nominale de la m. a. : 90,4 %

Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Le Spinosad de qualité technique ne contient pas d'impuretés ni de microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active

Tableau 1.1 Produit de qualité technique : insecticide de qualité technique Spinosad

Propriétés	Résultats			Commentaires
	XDE-105	Facteur A	Facteur D	
Couleur et état physique	Solide, gris pâle à blanc			
Odeur	d'eau stagnante			
Plage des températures de fusion		84,0-99,5 °C	161,5-170,0 °C	
Plage des températures d'ébullition	S.O.			
Densité	0,512 g/mL à 20°C			
Pression de vapeur à 25 °C		$3,0\times10^{-11}$ kPa	$2,0\times10^{-11}$ kPa	
Constante d'Henry à 20 °C	1/H	$2,65\times10^{10}$	$5,52\times10^{7}$	Non volatil à partir de sols humides ou de plans d'eau
	K	$9,22\times10^{-13}$ atm m^3/mol (1 atm = 101,325 kPa)	$4,43\times10^{-10}$ atm m^3/mol	
Spectre ultraviolet (UV) – visible		λ_{max} / ϵ(mol/cm) Méthanol 243,2 / $1,10\times10^5$ 201,0 / $6,77\times10^4$ Basique 244,0 / $1,09\times10^5$ Acide 244,2 / $1,08\times10^5$ 200,2 / $5,73\times10^4$	λ_{max} / ϵ(mol/cm) Méthanol 242,6 / $1,10\times10^5$ 203,0 / $1,08\times10^5$ Basique 243,6 / $1,10\times10^5$ Acide 243,8 / $1,10\times10^5$ 202,8 / $9,88\times10^4$	

Propriétés	Résultats			Commentaires
Solubilité dans l'eau à 20 °C		pH Solubilité (ppm) 5 290 7 235 9 16	pH Solubilité (ppm) 5 28,7 7 0,332 9 0,053	Facteur A: soluble (pH 9, H_2O) à très soluble (pH 5 et pH 7); facteur D: pratiquement insoluble (pH 9) à très peu soluble (pH 7, H_2O) à soluble (pH 5)
Solubilité (g/100 mL) dans solvants organiques		Solvant Solubilité Acétone 16,8 Acétonitrile 13,4 CH_2Cl_2 52,5 Acétate d'amyle 3,69 Hexane 0,448 Méthanol 19,0 Isopropanol 3,98 1-Octanol 0,926 Toluène 45,7	Solvant Solubilité Acétone 1,01 Acétonitrile 0,255 CH_2Cl_2 44,8 Acétate d'amyle 2,30 Hexane 743 ppm Méthanol 0,252 Isopropanol 0,129 1-Octanol 0,127 Toluène 15,2	
Coefficient de partage *n*-Octanol–eau (K_{oe})		pH Log K_{oe} 5 2,8 7 4,0 9 5,2	pH Log K_{oe} 5 3,2 7 4,5 9 5,2	Log $K_{oe} \geq 3$; préoccupation quant à la bioacc. potentielle
Constante de dissociation		$pK_a = 8,10$	$pK_a = 7,87$	Les deux composés prédominent dans leur forme neutre à la plupart des pH du milieu; adsorption pas modifiée beaucoup par des valeurs de pH sol-sédiments différentes
Stabilité (température, métaux)	Stable			

Tableau 1.2 Préparations commerciales : Success[md] 480SC NAF-85) et Conserve[md] 480 SC (Tracer)

Propriétés	Résultats
Couleur	Ocre-gris
Odeur	De peinture au latex
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension concentrée
Garantie	480 g/L (nominale)
Produits de formulation	Le produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'U.S. EPA ou sur la liste de la voie 1 de la TPSGC.
Matériau et description du contenant	Contenants plastiques en polyéthylène haute densité fluoré
Densité	1,08 g/mL à 19,7 °C
pH d'une dispersion à 10 % dans l'eau	7,5
Potentiel d'oxydation ou de réduction	Ce produit ne contient aucun agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Ce produit est stable dans les contenants plastiques en polyéthylène haute densité fluoré pendant 1 an à la température ambiante.
Explosivité	Aucun risque d'explosion

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle qu'obtenue

Une méthode fondée sur la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) en phase inversée (PI) à régime isocratique a été appliquée à l'analyse des matières actives, et à celle des principales impuretés structurellement apparentées (teneur ≥ 0,1 %) contenues dans le produit de qualité technique. Cette méthode s'est révélée être suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, et elle est assez précise et assez exacte.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode fondée sur la CLHP-PI à régime isocratique a été appliquée à l'analyse de la matière active dans les formulations. Il a été établi que cette méthode est suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, et elle est assez précise et assez exacte.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthode pour résidus multiples appliquées à l'analyse du résidu

Les spinosynes A et D n'ont pas été récupérées au moyen des méthodes existantes d'analyse de résidus multiples.

2.3.2 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux

À partir des études sur le métabolisme chez les plantes, le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant deux matières actives, les spinosynes A et D.

Méthode de cueillette de données
Une méthode d'analyse CLHP a été soumise pour la détermination des spinosynes A et D dans la pomme et ses produits de transformation. La récupération est acceptable et une limite de quantification (LQ) de 0,01 ppm est signalée pour les deux composés à analyser. Il a été montré que leur analyse est spécifique à ces deux composés et qu'il n'existe aucune interférence de la part des fractions co-extraites, notamment d'une vaste gamme d'autres résidus possibles de pesticides.

Les données de validation de la méthode de confirmation qui ont été présentées, suffisent pour répondre aux exigences concernant les méthodes de confirmation. Elles montrent que la récupération de Spinosad est comparable entre des échantillons dopés de pomme lorsque ceux-ci sont analysés par chromatographie liquide et spectrométrie de masse (CL-SM) en mode de contrôle d'ions sélectionnés. La validation de la méthode a été effectuée sur des échantillons dopés de pommes et celle-ci a été jugée adéquate aux fins de la confirmation.

Méthode de vérification réglementaire
La méthode analytique de vérification réglementaire est l'équivalent de la méthode de cueillette des données. La LQ signalée est de 0,01 ppm. L'exactitude et la précision des méthodes sont acceptables, et elles se trouvent être confirmées par la validation des résultats de récupération dans la pomme et ses produits de transformation dopés avec les deux matières actives du Spinosad, soit les spinosynes A et D.

Validation par un laboratoire indépendant (VLI)
Un essai de validation indépendante des méthodes a été réalisé afin de vérifier la fiabilité des deux méthodes et la reproductibilité des résultats. Aucune difficulté ou aucun problème important ne se sont manifestés au cours de la VLI. La récupération dans le cadre de la VLI était comparable à celle obtenue avec la méthode de cueillette des données.

2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

À partir des études sur le métabolisme chez la chèvre, le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant deux matières actives, les spinosynes A et D.

Il a été établi que les méthodes d'analyse CLHP utilisées avec les denrées végétales et les fractions traitées de la pomme sont adéquates pour l'analyse des mêmes composés à analyser dans la viande d'animaux d'élevage, ses sous-produits, les graisses et le lait. Une méthode d'analyse immunochimique a été présentée pour la détermination des spinosynes A et D dans le lait et dans les tissus. La récupération est acceptable et une LQ de 0,01 ppm a été signalée pour les deux composés à analyser, peu importe la méthode d'analyse appliquée. Il a été établi que, peu importe la méthode appliquée, l'analyse est spécifique aux deux composés à analyser et qu'il n'existe aucune interférence de la part des fractions co-extraites, notamment une vaste gamme d'autres résidus possibles de pesticides.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets d'importance sanitaire et vétérinaire, issus de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à des produits de transformation dans la matière active

3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du ^{14}C-XDE-105 (facteurs A et D) chez des rats mâles et femelles de la souche Fischer 344. Les chercheurs ont administré le facteur A en une faible dose orale unique de 10 mg/kg m.c. (masse corporelle), en une forte dose orale unique de 100 mg/kg m.c. et en 15 faibles doses répétées de 10 mg/kg m.c. Le facteur D a été administré en une seule dose orale élevée de 100 mg/kg m.c.

Facteur A
Le ^{14}C-XDE-105 a été absorbé rapidement au niveau du tractus gastro-intestinal (TGI) par tous les groupes. Environ 70 à 80 % du facteur A est absorbé, environ 20 à 30 % est éliminé dans les fèces sans être absorbé . Sur un intervalle de 24 h, l'excrétion par toutes les sources s'est tenue entre 68 et 80 % chez les sujets exposés à la faible dose unique, et à 67-68 % chez ceux exposés à la dose élevée. Les fèces sont la principale voie d'excrétion (82-87 % des doses 16 h après leur administration). Environ 7-10 % de la dose est excrété dans l'urine, peu importe la dose ou la durée. Les chercheurs ont observé une différence sexuelle dans l'excrétion fécale au cours des 24 premières heures suivant l'administration de la dose chez les sujets exposés à la dose élevée (52 % chez les mâles, 28 % chez les femelles). Cela témoigne d'une différence dans la demi-vie de la phase α de l'excrétion fécale ($t_{½}\alpha$) entre les mâles et les femelles ($t_{½}\alpha$ = 13,64 h chez les mâles, 28,74 h chez les femelles). Chez les sujets du groupe à qui on a administré les faibles doses multiples, il se manifeste aussi des différences selon le sexe (76 % et 59 % chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Cependant, la $t_{½}\alpha$ de l'excrétion fécale est

comparable entre les sujets des deux sexes ($t_{½}\alpha$ = 9,39 h chez les mâles, 10,06 h chez les femelles). La concentration sanguine de ^{14}C chez les sujets qui ont reçu les doses simples et multiples de 10 mg/kg m.c. était la plus élevée 1 h après l'administration de la dose, chez les sujets des deux sexes, et était réduite de la moitié 6 h après (mâles) et 12 h après (femelles). Cela indique que la concentration sanguine reste élevée plus longtemps chez la femelle que chez le mâle du rat. La concentration sanguine de ^{14}C chez les sujets qui ont reçu les doses élevées de 100 mg/kg m.c. était la plus élevée 6 h et 2 h après l'administration de la dose chez les mâles et les femelles, respectivement. Au bout de 12 h (mâles) et de 24 h (femelles), la concentration sanguine s'était abaissée de moitié. En général, elle reste élevée plus longtemps chez la femelle que chez le mâle du rat. Une hausse d'activité a été observée dans certains tissus entre le moment de la concentration maximale dans le sang (C_{max}) et celui de la ½C_{max}, notamment les graisses périrénales et les ganglions lymphatiques. Cela pourrait indiquer que la distribution de la substance à l'essai se poursuit.

La concentration de la matière active dans les reins, le foie et les graisses des sujets mâles et femelles est supérieure à ce qu'elle est dans les autres tissus au bout de 168 h après l'administration de la faible dose. Chez les sujets du groupe exposé à la dose élevée, toutefois, la concentration est supérieure dans les surrénales (femelles seulement), les reins, les ganglions lymphatiques, les graisses et la glande thyroïde. La radioactivité totale résiduelle dans les tissus et la carcasse des sujets mâles et femelles exposés aux fortes et aux faibles doses s'élève à < 0,6 % et à < 3 % de la dose administrée (DA), respectivement. En outre, 7 jours après l'administration de la dose de 100 mg XDE-105/kg m.c., la radioactivité observée dans les graisses est trois fois plus élevée chez les femelles (40,978 μg en équivalent/g tissu) que chez les mâles du rat (13,227 μg en équivalent/g tissu). La substance initiale (6 % de la DA), les conjugués de la substance initiale avec le glutathion et le XDE-105 O-déméthyle sont les principaux métabolites trouvés dans les produits d'excrétion (fèces, bile, urine). Dans les tissus, les métabolites identifiés sont le XDE-105 non transformé et sa forme O-déméthyle. De plus, un conjugué du XDE-105 et de la cystéine et un conjugué du XDE-105 O-déméthyle et de la cystéine ont été identifiés dans les fèces. Leur présence pourrait être attribuée à l'action métabolique de la microflore intestinale puisque des composés conjugués à la cystéine n'ont pas été décelés dans l'urine et dans la bile. Il ne se manifeste pas de différence appréciable sur les plans de l'absorption, de la transformation, de l'élimination et du métabolisme du ^{14}C-XDE-105 selon qu'il soit administré en dose unique ou en doses répétées.

Facteur D

À la dose de 100 mg/kg m.c., environ 60 % de la DA est absorbé par les mâles et par les femelles du rat, et environ 35 % est récupéré dans les fèces sous forme de substance initiale. Chez les sujets des deux sexes, les fèces constituent la principale voie d'élimination (84-96 % de la DA 168 h après l'administration de la dose). De 3 à 5 % de la DA est excrété dans l'urine. Plus de 68 % de la DA est récupéré dans les fèces au cours des 24 h suivant le traitement. La radioactivité dans les fèces correspond à 34 % de la DA (plage de 23 à 55 %). La bile en contient environ 36 % en moyenne (plage de 28-40 %). Environ 21 % de la DA s'est retrouvé dans les tissus et la carcasse (plage de 12-26 %) au

bout de 24 h. L'urine et le CO_2 ont accaparé 3,3 et < 0,1 % de la dose, respectivement. La cinétique de l'excrétion est biphasique, la demi-vie ($t_{½}$) de la phase α et de la phase β s'élevant à environ 6 et 30 h, respectivement.

À 168 h après l'administration de la dose, < 1 % de la DA se retrouvait dans les tissus et dans la carcasse. La radioactivité dans les reins, le foie et les tissus adipeux est supérieure à ce qu'elle est dans le sang et les autres tissus. La proportion de la radioactivité dans les tissus à celle dans le sang est d'environ 100 à 1 pour les graisses et 10-30 à 1 pour le foie, les reins et les ganglions lymphatiques mésentériques. Les conjugués de la substance initiale avec le glutathion et du facteur D O-déméthylé sont les principaux métabolites identifiés dans les produits d'excrétion. Les chercheurs pensent que le conjugué avec la cystéine du facteur D O-déméthylé constitue le principal facteur identifié dans les fèces (environ 12 % de la dose). Dans la bile, les conjugués du facteur D non modifié et de sa forme O-déméthylée avec le glutathion constituent les principaux métabolites. Puisque des conjugués de la cystéine n'ont été décelés dans aucun autre spécimen, ni dans le cadre de l'étude sur l'excrétion biliaire, il se peut que ces conjugués soient produits par le métabolisme des conjugués du glutathion sous l'action de la microflore intestinale. Les chercheurs ont identifié comme métabolites le facteur D inchange et sa forme O-déméthylée dans les tissus. La transformation, le métabolisme et l'élimination du ^{14}C- facteur D n'ont pas varié de façon appréciable selon le sexe.

Le facteur D a été absorbé à peine moins que l'autre (60 % du facteur D, 70 % du facteur A). Les études toxicocinétiques des facteurs A et D n'ont pas révélé de différence appréciable sur les plans de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du Spinosad.

3.1.2 Toxicité aiguë - MAQT et formulation

Les chercheurs estiment que le Spinosad de qualité technique, à une pureté de 88 %, exerce peu de toxicité aiguë par la voie orale sur des souris CD-1 et sur des rats Fischer 344, par la voie cutanée sur des lapins Néo-Zélandais blanc (NZB) et par inhalation sur des rats Fischer 344 (concentration létale médiane (CL_{50}) orale et cutanée > 2,0 g/kg m.c. et > 5,0 mg/L). Ce produit n'est pas irritant lorsqu'il est appliqué à la peau de lapins NZB et très peu lorsqu'il est instillé dans les yeux de sujets de cette même espèce. Les essais de sensibilisation de la peau de cobayes au moyen de la méthode Buehler ont donné des résultats négatifs.

Compte tenu des résultats des essais de toxicité aiguë, il n'est pas nécessaire d'ajouter un énoncé d'avertissement sur le panneau principal d'affichage de l'étiquette de la MAQT.

On juge que les formulations insecticides Success[md] 480SC et Conserve[md] 480SC, qui contiennent 48,0 % de Spinosad de qualité technique, exercent peu de toxicité aiguë par la voie orale et par inhalation chez le rat Fischer 344 et par la voie cutanée chez le lapin NZB (CL_{50} orale et cutanée > 2,0 g/kg m.c. et > 5,0 mg/L). Le Spinosad est très peu irritant lorsqu'il est appliqué à la peau de lapins NZB ou lorsqu'il est instillé dans les

yeux de sujets de la même espèce. Les essais de sensibilisation de la peau de cobayes au moyen de la méthode Buehler ont donné des résultats négatifs.

3.1.3 Génotoxicité

Les chercheurs n'ont observé *in vitro* aucun indice d'effets génotoxiques du Spinosad lorsqu'ils ont appliqué le test de mutations bactériennes d'Ames, avec ou sans activation métabolique, ou le test de synthèse non programmée d'ADN avec des hépatocytes de rat. Dans le cadre d'un essai *in vitro* de mutation génique de cellules de mammifères (de lymphome murin), les chercheurs ont jugé que le Spinosad n'exerce pas d'action mutagène, en présence ou non d'une source d'activation métabolique, en ce qui concerne les mutations ponctuelles, le décalage du cadre de lecture et les délétions. Que ce soit en présence d'une source d'activation métabolique ou non, et peu importe la dose étudiée, le Spinosad n'est pas clastogène lorsqu'il est testé sur des cellules ovariennes d'hamster chinois dans des tests chromosomiques *in vitro*. Lors d'un test *in vivo*, le Spinosad de qualité technique n'a pas induit la formation de micronoyaux avec le test sur les micronoyaux murins. À l'examen des résultats présentés, on juge que le Spinosad n'a pas eu d'effet génotoxique dans le cadre des essais réalisés.

3.1.4 Toxicité chronique et toxicité subchronique

Les chercheurs ont évalué la toxicité chronique et la toxicité subchronique du Spinosad chez la souris, le rat, le chien et le lapin. Une série d'études de 90 jours a été réalisée initialement chez la souris, le rat et le chien. Ces études ont permis de déterminer les plages de doses à appliquer dans les études à long terme. Une étude sur l'exposition cutanée du lapin a duré 21 jours.

3.1.4.1 Toxicité chronique et toxicité subchronique chez la souris

Dans le cadre d'une étude de 3 mois sur la toxicité subchronique, les chercheurs ont administré le XDE-105 (pureté de 77,6 %) dans les aliments à 10 souris CD-1 par sexe et par dose, aux doses de 0, 0,005, 0,015, 0,045 ou 0,12 % (équivalant à 0, 7,5, 22,5, 67,5 et 180 mg/kg m.c. par jour) pendant 13 semaines. Ils ont cessé d'administrer la plus forte dose au jour 44 à cause de la mortalité observée (associée à la cachexie et à la nécrose hépatique) de 5 sujets. Compte tenu du ralentissement du gain de m.c. chez les mâles, de signes cliniques de toxicité (souillure de la région périnéale-ventrale et fourrure huileuse et mal entretenue, ♂♂ seulement), de la hausse de la masse relative et de la masse absolue de la rate chez les femelles), de hausses attribuables au traitement de la fréquence de cas de vacuolisation de cellules de la rate (♂♂) et des ganglions lymphatiques (♀♀), de la hausse de fréquence des cas de légère dilatation multifocale de la tunique muqueuse gastrique chez les sujets des deux sexes, de l'histiocytose au niveau des ganglions lymphatiques, de la cytomégalie hépatocellulaire, de la régénération des tubules au niveau du cortex rénal (♂♂) et de la nécrose de la moelle osseuse (♀♀), ces chercheurs ont déterminé que la concentration des effets nocifs observables (CENO) est de 0,015 % (équivalant à 22,5 mg/kg m.c. par jour) chez la souris. À la dose de 0,045 % (équivalant à 67,5 mg/kg m.c. par jour), ils ont signalé des signes cliniques de toxicité chez les sujets

des deux sexes (souillure de la région périnéale-ventrale et fourrure huileuse et mal entretenue, ralentissement du gain de m.c.), des variations des paramètres hématologiques [↓HGB (♂♂), HCT (♂♂), VGM (♂♂ et ♀♀) et TCMH (♂♂ et ♀♀), ↑neutrophiles (♀♀)] et des paramètres de pathologie clinique [↑ALP (♂♂), SGOT (♂♂ et ♀♀) et SGPT (♂♂ et ♀♀), ↓albumine (♂♂)], une augmentation de la masse du foie et des reins chez les sujets des deux sexes et une augmentation de la masse de la rate chez les femelles. Les chercheurs signalent en outre des hausses attribuables au traitement de la fréquence et de la gravité de la vacuolisation de cellules au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et du pancréas chez les sujets des deux sexes, du foie (♀♀), des reins (♂♂) et du tractus génital féminin (ovaires, utérus, col de l'utérus, vagin) ainsi que des surrénales (♂♂). Les chercheurs signalent d'autres effets attribuables au traitement à 0,045 % (67,5 mg/kg m.c. par jour), soit la nécrose de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques (multifocale, chez les sujets des deux sexes) et de la rate (♂♂), l'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate, la myopathie des muscles squelettiques, la dilatation multifocale de la tunique muqueuse gastrique, la présence de macrophages intraalvéolaires au niveau des poumons, l'histiocytose dans les ganglions lymphatiques et l'estomac de sujets des deux sexes et dans l'utérus, la cytomégalie hépatocellulaire (♂♂) et la vacuolisation et la régénération des tubules au niveau du cortex rénal (♂♂). À 0,12 % (180 mg XDE-105/kg m.c. par jour), les chercheurs ont observé d'importants effets toxicologiques chez les sujets des deux sexes, notamment des signes cliniques (la sous-activité, la fourrure huileuse et mal entretenue, la respiration accélérée et la minceur, la souillure de la région périnéale-ventrale), le ralentissement du gain de m.c., des signes hématologiques (↓érythrocytes, HGB, HCT, VGM, TCMH et CCMH; ↑leucocytes) et de pathologie clinique (↑ALP, SGOT, SGPT et globulines; ↓albumine, glucose, bilirubine, cholestérol (♂♂) et TG (♂♂)), ainsi que des changements morphologiques correspondant bien à l'anémie et à des dysfonctions rénales et hépatiques. Les changements histopathologiques associés au traitement sont semblables à ceux observés à la dose de 0,045 % (c.-à-d. vacuolisation), avec une aggravation de l'état chez les sujets des deux sexes, notamment l'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate, et la nécrose multifocale avancée au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et du foie. La CSENO a été établie à 0,005 % (équivalant à 7,5 mg/kg m.c. par jour).

Dans une étude sur la cancérogénécité (MRID 437001505), les chercheurs ont administré pendant 18 mois le XDE-105 (88,0 % m.a.; facteur A : 76,14 % m.a.; facteur D : 11 %) à 70 souris CD-1 par sexe et par dose dans leurs aliments. Les doses appliquées étaient de 0, 0,0025, 0,008 et 0,036 % (équivalant à 0, 3,4, 11,4 et 50,9 mg/kg m.c. par jour chez les mâles, et à 0, 4,2, 13,8 et 67,0 mg/kg m.c. par jour chez les femelles). Deux groupes complémentaires de 10 souris par sexe et par groupe ont été sacrifiées à 3 et à 12 mois. Le groupe de femelles exposées à la dose élevée a été sacrifié au jour 455 de l'étude (à environ 15 mois) parce que la dose maximale tolérée (DMT) a été dépassée dans ce groupe, comme l'indiquait la diminution de la consommation alimentaire, la perte marquée de m.c., des signes cliniques de toxicité et une mortalité trop élevée. En prenant comme critères la perte de m.c. et le ralentissement du gain de m.c., la perte correspondante de tissu adipeux observée à l'autopsie chez les sujets des deux sexes, la hausse de la mortalité (chez les sujets des deux sexes) et l'effet sur les paramètres hématologiques [baisse très nette de l'hémoglobine et de l'hématocrite à 3 et à 12 mois

chez les mâles, à 3 mois chez les femelles, numération leucocytaire à la hausse chez les sujets des deux sexes à 12 mois et hausse de l'incidence de l'hypochromie érythrocytaire chez les mâles à 18 mois], la CENO est établie à 0,036 % (équivalant à 50,9 et 66,0 mg/kg m.c. par jour pour les mâles et les femelles, respectivement). L'effet sur la chimie clinique se ramène à un surcroît d'activité de l'aspartate aminotransférase chez les mâles. Il existe une corrélation entre la hausse de la masse relative et absolue de la rate chez les sujets des deux sexes et la hausse de l'hématopoïèse extramédullaire. La hausse importante de la masse relative du foie chez les mâles n'est pas associée aux lésions histopathologiques dans cet organe. L'estomac a constitué l'organe atteint le plus sensible chez la souris. À l'autopsie, les chercheurs ont observé un nombre accru de cas d'épaississement de la tunique muqueuse de l'estomac. Chez les mâles, il existe une corrélation histopathologique entre cette manifestation et une hausse de la fréquence et de la gravité des cas d'inflammation et d'hyperplasie de la tunique muqueuse de l'estomac. En outre, chez les sujets exposés à la dose élevée, les chercheurs ont observé plus de cas de vacuolisation légère et de dégénérescence/inflammation de multiples organes (reins, poumons, ganglions lymphatiques, pancréas, parathyroïdes, muscles squelettiques, langue, épididymes, ovaires, utérus). La CSENO est établie à 0,008 % (équivalant à 11,4 et à 13,8 mg/kg m.c. par jour pour les mâles et les femelles, respectivement). Dans le cadre de cette étude, rien n'indique que le XDE-105 a un potentiel cancérogène.

Dans une étude supplémentaire sur la cancérogénécité chez la souris (MRID 44123601), les chercheurs ont administré pendant 18 mois le XDE-105 (88 % m.a.) à 50 souris CD-1 par sexe et par dose dans leurs aliments. Les doses appliquées étaient de 0, 0,0008, et 0,024 % (équivalant à 0, 1,1 et 32,7 mg/kg m.c. par jour chez les mâles, et à 0, 1,3, 41,5 mg/kg m.c. par jour chez les femelles). Le groupe complémentaire de 10 souris par sexe et par groupe a été sacrifié à 12 mois. Ce rapport a été présenté pour corriger une étude antérieure (MRID 437001505) où la dose élevée administrée aux femelles (67,0 mg/kg m.c. par jour) a provoqué une trop forte toxicité et a conduit au sacrifice de ces femelles avant la date prévue. Cette deuxième étude a été entreprise pour respecter la directive sur les essais exigeant qu'au moins trois doses soient incluses pour une évaluation complète du XDE-105. Elle a été entreprise pendant que la première se déroulait toujours et, par sa conception, elle porte sur des mâles comme sur des femelles, mais la majeure partie des résultats présentés porte sur les femelles exposées à la dose élevée. Les chercheurs ne signalent aucun effet attribuable au traitement sur la mortalité, la consommation d'aliments, l'efficacité alimentaire, les observations ophtalmologiques et la chimie clinique. Ceux attribuables au traitement ont été observés chez les sujets mâles et femelles exposés à la dose élevée. La m.c. et le gain de m.c. se sont abaissés chez les mâles. La moyenne élevée des numérations leucocytaires chez les sujets des deux sexes à 12 et à 18 mois sont associées à une inflammation chronique de la tunique muqueuse de l'estomac. Une augmentation du nombre de cas d'épaississement de la partie glandulaire de l'estomac a été constatée par les chercheurs à l'autopsie chez les sujets des deux sexes. Les chercheurs n'ont effectué des évaluations histopathologiques que sur les témoins et les femelles exposées à la dose élevée. Quant aux effets, il s'agissait d'agrégats de macrophages alvéolaires au niveau pulmonaire, d'histiocytose sinusale des ganglions lymphatiques, de vacuolisation au niveau des parathyroïdes, de myopathie de muscles squelettiques (de la face et de la langue), d'hyperkératose,

d'hyperplasie et d'inflammation stomacale. L'incidence des troubles histopathologiques attribuables au traitement s'accroît avec le temps. À comparer aux témoins, il ne s'est pas produit d'accroissement de l'incidence de tumeurs d'un type ou d'un autre chez les femelles qui ont reçu la dose de 0,024 % XDE-105 jusqu'à 18 mois au maximum.

3.1.4.2 Toxicité chronique et toxicité subchronique chez le rat

Dans une étude sur la toxicité subchronique de 3 mois (MRID 43566601), les chercheurs ont administré dans les aliments le XDE-105 (pureté de 77,6 %) à 10 rats Fischer 344 par sexe et par dose. Les doses appliquées étaient de 0, 0,05, 0,1, 0,2 et 0,4 % (équivalant à 0, 33,9, 68,5, 133,5 et 273,1 mg/kg m.c. par jour chez les mâles, et à 0, 38,8, 78,1, 151,6 et 308,2 mg/kg m.c. par jour chez les femelles) pendant 13 semaines. Le traitement du groupe recevant la dose élevée a été arrêté après 44 jours à cause d'une trop forte mortalité. Dans cette étude, la CENO a été établie à 0,05 % XDE-105 (équivalant à 33,9 et à 38,8 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Les critères appliqués étaient la vacuolisation des cellules épithéliales de la vésicule thyroïdienne et l'histiocytose des ganglions lymphatiques. À 0,1 % XDE-105, les signes de pathologie clinique étaient la hausse de la teneur en azote uréique sanguin, celle de la teneur en phosphore inorganique et la baisse du pH urinaire chez les femelles. La masse absolue comme relative de la rate s'est élevée chez les femelles. La vacuolisation granulomateuse multifocale des cellules de Kupffer, une cardiomyopathie légère chez les mâles ainsi que l'hypertrophie des ganglions lymphatiques et la dégénérescence-régénérescence multifocale des muscles squelettiques chez les femelles sont les lésions histopathologiques signalées. L'histiocytose des ganglions lymphatiques et de la rate ainsi que la vacuolisation de cellules thyroïdiennes sont signalées chez les suites des deux sexes. À 0,2 % (équivalant à 133,5 et 151,6 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement), les chercheurs signalent une importante perte de m.c., un fort ralentissement du gain de m.c. et une forte perte d'efficacité alimentaire chez les sujets des deux sexes. La consommation d'aliments a nettement baissé chez les femelles seulement. Les paramètres hématologiques [↓HGB (♂♂, ♀♀), HCT (♂♂), VGM (♂♂, ♀♀) et TCMH (♂♂, ♀♀); ↑réticulocytes (♂♂, ♀♀) et leucocytes (♂♂, ♀♀)] et de pathologie clinique [↑AST (♂♂, ♀♀), azote uréique sanguin (♀♀) et phosphore inorganique (♀♀), ↓triglycérides (♂♂) et pH urinaire (♂♂, ♀♀)] ont été modifiés et la masse absolue et relative du coeur, des reins, de la rate, des surrénales, de la thyroïde et de la parathyroïde ont augmenté chez les sujets de s deux sexes. La masse du foie et de l'utérus était supérieure chez les femelles seulement. Celle de la prostate était plus élevée également (♂♂). Les chercheurs signalent que l'hypertrophie de la rate, de la thyroïde, des reins et des ganglions lymphatiques sont les changements pathologiques visibles à l'oeil nu. Ils signalent en outre une hausse de l'incidence et de la gravité de la vacuolisation au niveau du foie (cellules de Kupffer), des reins et de la thyroïde. Des changements vacuolaires ont aussi été observés dans les ganglions lymphatiques, l'oviducte, l'utérus et les surrénales chez les femelles. Ils signalent également une histiocytose de modérée à intense au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques chez les sujets des deux sexes à la dose de 0,2 %. Des granulomes multifocaux hépatiques et l'hyperkératose stomacale chez les sujets des deux sexes ainsi que la présence de macrophages alvéolaires chez les femelles sont d'autres lésions histopathologiques

observées. Des signes cliniques persistants d'intoxication n'ont été observés qu'à la dose de 0,4 % XDE-105. Ce sont la respiration profonde, rapide ou laborieuse, l'hypothermie, la minceur, la chromorhinorrée, l'horripilation et la distension pénienne. À cette dose, les chercheurs signalent aussi un ralentissement marqué du gain de m.c., de la consommation d'aliments et de l'efficacité alimentaire chez les sujets des deux sexes. Il se produit en outre des signes prononcés d'une perturbation de l'hématopoïèse, les sujets des deux sexes manifestant les signes d'une anémie microcytique hypochromique (↓érythrocytes, HGB, HCT, VGM, TCMH et CCMH; ↑érythrocytes et leucocytes nucléés, polychromatophilie et anisocytose). Les signes de pathologie clinique sont profondément modifiés chez les sujets des deux sexes [↑azote uréique sanguin, bilirubine totale, PA, SCOT, SGPT, GGT, phosphore inorganique, sodium, potassium et cholestérol (♂♂); ↓créatinine et triglycérides (♂♂), albumine, globuline et protéines totales]. Toujours à la dose de 0,4 %, les effets histopathologiques observés chez les sujets des deux sexes sont des granulomes multifocaux, une nécrose inflammatoire focale chronique, la vacuolisation hépatocellulaire multifocale, la vacuolisation multifocale des tubules rénaux et la nécrose des tubules rénaux, la dégénérescence-régénérescence multifocale des muscles squelettiques, l'hypocellularité de la moelle osseuse, la vacuolisation diffuse, à un degré prononcé, des cellules épithéliales vésiculaires de la thyroïde, la présence de macrophages alvéolaires et l'inflammation aiguë multifocale pulmonaire, des changements vacuolaires dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, l'histiocytose et la nécrose des ganglions lymphatiques, l'atrophie splénique et thymique, la vacuolisation diffuse des cellules acineuses pancréatiques, la dilatation de la tunique glandulaire stomacale. La vacuolisation au niveau des organes de la reproduction était aussi manifeste (vagin, oviducte, utérus, col de l'utérus, épididyme, prostate). L'atrophie de l'utérus et la vacuolisation des cellules du cortex surrénal chez les femelles et l'hypospermatogénèse bilatérale dans les testicules des mâles sont d'autres lésions dignes de mention. Aucune CENO n'a été établie pour cette étude.

Dans une deuxième étude, des groupes de rats Fischer 344 (10-20 par sexe et par groupe) ont été soumis à un régime alimentaire contenant 0, 0,003, 0,006, 0,012 et 0,06 % XDE-105 pendant 13 semaines. Ces doses équivalent à 0, 2,2, 4,3, 8,6 et 42,7 ainsi que 0, 2,6, 5,2, 10,4 et 52,1 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement. Deux groupes soumis à une période de « rétablissement » ont été constitués (10 sujets par sexe et par groupe), l'un étant attribué au groupe témoin, l'autre au groupe exposé à la dose élevée, ce dernier groupe soumis à une période de rétablissement recevant le régime alimentaire du groupe témoin pendant 4 semaines de plus.

Aucun des sujets n'est mort au cours de cette étude. Aucun effet attribuable au traitement n'a été observé sur le plan des signes cliniques, de la m.c. des sujets, de la consommation d'aliments, de l'efficacité alimentaire, des yeux, de la masse des organes, de la pathologie clinique [notamment la concentration de thyroxine (T_4)] ou des observations de signes pathologiques observables à l'oeil nu. Les chercheurs ont observé une vacuolisation, de très légère à légère, des cellules épithéliales vésiculaires de la thyroïde chez la plupart des sujets du groupe exposé à la dose élevée (0,06 %) (10 ♂♂ sur 10; 8 ♀♀ sur 10). Une incidence similaire est signalée chez les sujets du groupe soumis à une période de

rétablissement, mais la vacuolisation est un peu moins grave chez les sujets du groupe exposé à une dose élevée et soumis à une période de rétablissement, chez qui on observe des signes limités de réversibilité. Les chercheurs ont pu fixer la CSENO à 0,012 % (équivalant à 8,6 et à 10,4 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement) dans cette étude. La CENO est établie à 0,06 % (équivalant à 42,7 et à 52,1 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement), les critères appliqués étant une vacuolisation, de très légère à légère, des cellules épithéliales vésiculaires de la thyroïde chez les sujets des deux sexes après un traitement de 13 semaines suivi d'une période de rétablissement de 4 semaines.

Dans une étude sur la neurotoxicité, l'oncogénécité et la toxicité chronique du XDE-105 chez le rat, les chercheurs ont administré cette substance dans le régime alimentaire de rats Fischer 344 (65 par sexe et par groupe) pendant 2 ans. Les doses administrées s'élevaient à 0, 0,005, 0,02, 0,05 et 0,1 % p/p (équivalant à 0, 2,4, 9,5, 24,1 et 49,4, et à 0, 3,0, 12,0, 30,3 et 62,8 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Un groupe complémentaire de 15 rats par sexe et par groupe de dose a été constitué. Ces sujets désignés ont été sacrifiés à 12 mois. Dix rats complémentaires par sexe et par groupe ont subi des essais neurocomportementaux avant le commencement de l'expérience et à 3, 6, 9 et 12 mois. Un sous-ensemble de 5 rats par sexe dans le groupe témoin et dans celui exposé à la dose élevée ont été soumis à des examens neuropathologiques. Les autres rats des groupes complémentaires ont été soumis à des examens de toxicité chronique à 12 mois. Les doses administrées aux groupes complémentaires étaient les suivantes : 0, 4,6, 9,2, 23 et 46, ainsi que 0, 5,7, 11,4, 28,5 et 57,0 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement.

Le mâles et les femelles du groupe exposé à la dose élevée (0,1 %) ont été sacrifiés à 714 et 611 jours, respectivement, à cause de la mortalité trop élevée, ce qui est révélateur d'un dépassement de la dose maximale tolérée (DMT). Par voie de conséquence, les chercheurs ont considéré que les groupes exposés à la dose de 0,05 % constituaient ceux exposés à la dose la plus élevée en ce qui a trait aux observations histopathologiques et à la masse des organes. Ils ont établi la CENO à 0,02 % (équivalant à 9,5 et à 12,0 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement), les critères appliqués étant la hausse de l'incidence de la vacuolisation légère des cellules épithéliales vésiculaires de la thyroïde chez les sujets des deux sexes. Chez les sujets du groupe exposé à la dose de 0,05 %, les chercheurs ont observé une hausse de l'incidence de la vacuolisation (légère à modérée) des cellules épithéliales vésiculaires de la thyroïde chez les sujets des deux sexes, une nécrose légère à modérée et l'inflammation de la thyroïde ainsi qu'une hausse de la masse relative et absolue de cette glande chez les femelles. La gravité des modifications thyroïdiennes s'est accentuée avec le temps. À la dose de 0,05 %, l'incidence des cas d'inflammation bénigne pulmonaire a augmenté chez les sujets des deux sexes. La m.c. des sujets du groupe exposé à la dose de 0,1 % et le gain de m.c. ont baissé, et les chercheurs ont observé des effets sur l'hématologie (hausse de la numération leucocytaire chez les femelles) et la chimie clinique (hausse de la phosphatase alcaline sérique, de l'aspartate-aminotransférase et de l'azote uréique sanguin). L'examen histologique des tissus de rats exposés à 0,1 % n'a pas été réalisé à 24 mois parce que la DMT a été dépassée. À 12 mois, les chercheurs ont observé les changements

histopathologiques suivants chez les sujets des deux sexes : souillure de la région périnéale, baisse des réserves de tissu adipeux, lésions inflammatoires et dégénératives du muscle cardiaque, hydrothorax, changements inflammatoires pulmonaires, vacuolisation des cellules épithéliales des tubules rénaux, changements inflammatoires et dégénératifs des muscles squelettiques, agrégats de cellules réticulo-endothéliales dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques mésentériques, changements inflammatoires et dégénératifs de la tunique muqueuse de l'estomac, vacuolisation des cellules épithéliales vésiculaires et inflammation de la thyroïde. Ces chercheurs ont établi la CSENO de toxicité chronique à 0,005 % (équivalant à 2,4 et à 3,0 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). En s'appuyant sur la conclusion à laquelle les chercheurs sont parvenus au terme d'un examen histopathologique par des pairs, réalisé par des personnes indépendantes, les lésions histopathologiques thyroïdiennes attribuables à la substance à l'essai chez les rats exposés à la dose de 0,05 % permettent d'arriver à la conclusion que cette dose correspond assez bien à la DMT aux fins de l'estimation du potentiel cancérogène de cette substance chez le rat. Par conséquent, il est estimé que le Spinosad de qualité technique n'a pas de potentiel cancérogène aux doses de 0,05 % et moins (équivalant à 24,1 et à 33,3 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

3.1.4.3 Toxicité subchronique chez le chien

Dans une étude sur la toxicité subchronique chez le chien (MRID 434441-02), les chercheurs ont administré dans le régime alimentaire, pendant 13 semaines, le XDE-105 (Spinosad, pureté de 88 %) à 4 Beagles chiens/sexe/dose. Les doses appliquées étaient de 0, 150, 300, ou 900 ppm chez les femelles (équivalant à 0, 5,38, 10,47 et 29,9 mg/kg m.c. par jour) ou 1350 ppm réduit à 900 ppm chez les mâles (équivalant à 0, 4,89, 9,73 ou 33,4 mg/kg m.c. par jour). La concentration de 1350 ppm a été abaissée à 900 ppm au jour 38 de l'étude parce qu'un chien mâle est mort par faiblesse induite par la substance à l'essai. Chez le groupe exposé à la dose élevée, la présence de sébum périoculaire, la baisse de l'activité motrice spontanée, la posture debout incertaine, des selles rouge-noir aqueuses et diarrhéiques sont les signes cliniques de toxicité observés. Un mâle a été tué *in extremis*. Un abaissement de la m.c. moyenne (19 % chez les mâles, 12 % chez les femelles) et de la consommation d'aliments a été signalé chez les sujets des deux sexes à 1350/900 ppm, mais particulièrement chez les mâles. Les examens hématologiques ont fait apparaître des signes d'anémie (baisse de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes), comme l'indiquent aussi la hausse de la numération leucocytaire, lymphocytaire et réticulocytaire. La baisse de concentration de l'albumine et du rapport A/G, et la hausse de concentration des globulines, du cholestérol total, de l'ALT, de l'AST et de l'ALP sont également signalées. La hausse des trois dernières valeurs est légère, n'a été observée que chez les sujets d'un même sexe et ne semble attribuable, dans un cas, qu'à un seul sujet. Les chercheurs ont observé une hausse de la masse de la rate, de la thyroïde, du pancréas et du foie, attribuable au traitement, chez les sujets des deux sexes exposés à 1350/900 ppm. Cette observation confirme les résultats d'examen microscopique et de chimie clinique. Les chercheurs ont observé, chez les sujets des deux sexes, la vacuolisation cytoplasmique ou l'agrégation de cellules vacuolisées dans la rate, les ganglions lymphatiques (mésentériques et cervicaux, l'amygdale palatine et les

follicules lymphatiques de l'iléon, du côlon, du caecum et du rectum), le pancréas, les parathyroïdes, les tissus nerveux (cerveau, moelle épinière cervicale, dorsale et lombaire) et le foie. Ils signalent aussi l'agrégation de cellules spumeuses dans les poumons et l'atrophie de la tunique muqueuse de l'estomac chez les sujets des deux sexes. Ils signalent aussi la prolifération des cellules de Kupffer dans le foie et la vacuolisation de cellules du cortex surrénal et des cellules C parafolliculaires chez les femelles seulement, et la vacuolisation testiculaire chez les mâles. À 1350/900 ppm, ils ont observé une artérite dans différents tissus chez les sujets des deux sexes, ainsi que la présence de pulpe blanche atrophique dans la rate et l'atrophie du thymus (mâles seulement) et une nécrose focale accompagnée d'un appauvrissement cellulaire au niveau de la moelle osseuse (femelles seulement). Au niveau testiculaire chez les mâles à 1350/900 ppm, les chercheurs signalent un ralentissement de la spermatogénèse et une augmentation du nombre de spermatides géants. À 300 ppm (équivalant à 9,73 et à 10,47 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement), ils signalent aussi des hausses attribuables au traitement de l'incidence de la vacuolisation des cellules de la rate, des ganglions lymphatiques [mésentériques (♂♂ et ♀♀), profonds du cou (♀♀), de l'amygdale palatine (♂♂ et ♀♀), des follicules lymphatiques de l'iléon (♂♂ et ♀♀), du côlon (♂♂ et ♀♀), du caecum (♀♀) et du rectum (♂♂)], et de cellules acineuses dans le pancréas (♂♂ et ♀♀). L'agrégation de cellules spumeuses dans les poumons ainsi que la tunique muqueuse atrophique de l'estomac ont été signalées chez les femelles seulement. La CSENO est établie à 150 ppm (équivalant à 4,89 et à 5,38 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). En prenant pour critères l'incidence accrue de la vacuolisation des cellules des tissus lymphoïdes et du pancréas chez les sujets des deux sexes et l'agrégation de cellules spumeuses dans les poumons ainsi que la tunique muqueuse atrophique de l'estomac chez les femelles seulement, la CENO est établie à 300 ppm (équivalant à 9,73 et à 10,47 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Dans une étude d'un an sur la toxicité (MRID 43701504), les chercheurs ont administré le XDE-105 (87,2 % de m.a.) dans les aliments de quatre Beagles par sexe et par dose pendant 52 semaines. Les doses initiales étaient de 0, 50, 100 et 300 ppm, mais ont passé à 0, 60, 120 et 360 ppm à 14 semaines dans le traitement lorsque les rations alimentaires ont été réduites de 300 à 250 g par chien et par jour pour éviter que les sujets ne souffrent d'obésité. L'absorption moyenne de la substance à l'essai chez les sujets des groupes exposés à 50/60, 100/120 et 300/360 ppm s'est chiffrée à 1,44, 2,68 et 8,46 et 1,33, 2,72 et 8,22 mg/kg m.c. par jour, chez les mâles et chez les femelles, respectivement. Aucun sujet n'est mort au cours de l'étude. Les chercheurs n'ont observé aucun effet attribuable au traitement sur les signes cliniques, sur la m.c., sur la consommation d'aliments, sur l'ophtalmologie, sur l'hématologie, sur les analyses d'urine et sur les observations de signes pathologiques observables à l'oeil nu. La CENO, de 300/600 ppm (équivalant à 8,22 et à 8,44 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement) a été établie en prenant pour critère les changements observés au niveau des paramètres de chimie clinique révélateurs d'hépatotoxicité [hausse de la teneur de l'aminotransférase alcaline sérique (GPT), de la transminase glutemique-oxalo-acétique (TGO) et des triglycérides chez les mâles. En outre, les examens histopathologiques ont révélé la présence d'agrégats de cellules vacuolisées dans différents tissus lymphoïdes, notamment

la rate, l'amygdale palatine, les ganglions lymphatiques et l'intestin chez les sujets des deux sexes. Une artérite a été observée sur l'épididyme d'un mâle et au niveau des méninges à hauteur de l'encéphale chez une femelle. Les chercheurs ont aussi observé chez deux mâles la vacuolisation de cellules glandulaires au niveau des parathyroïdes. Ils signalent aussi une hausse statistiquement significative de la masse absolue et de la masse relative de la thyroïde chez trois des quatre femelles exposées aux doses de 300/360 ppm, mais qui n'est pas associée à des changements microscopiques dans cet organe. La CSENO est établie à 100/120 ppm (équivalant à 2,68 et à 2,72 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

3.1.4.4 Toxicité subchronique chez le lapin

Dans une étude (MRID 435575-03) sur la toxicité par voie cutanée du XDE-105 (Spinosad, 88 % m.a.) administré par doses répétées, la substance à l'essai a été administrée sur la peau épilée de 5 lapins NZB par sexe et par dose, aux doses de 0, 100, 500 et 1000 mg/kg m.c. par jour pendant 6 h par jour, 5 jours par semaine, sur une période totale de 21 jours, Les sujets d'expérience étaient examinés tous les jours (signes cliniques et mortalité) et pesés toutes les semaines. Les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang, en vue des tests hématologiques et biochimiques, avant le sacrifice des sujets à 21 jours. Ils ont procédé à un examen à l'oeil nu et à un examen microscopique limité. Ils ont aussi pesé certains organes. Dans les conditions de l'essai, l'application cutanée de XDE-105 à des doses atteignant 1000 mg/kg m.c. par jour (une dose limite) n'a pas donné lieu à un degré de toxicité attribuable au traitement. Dans cette étude, la CSENO de toxicité cutanée et systémique a été établie à 1000 mg/kg m.c. par jour. Aucune CENO n'a été établie. Même si l'étude a été réalisée selon les directives de l'Organisation de coopération et de développement économiques, l'examen histopathologique des organes et des tissus atteints qui ont été identifiés dans la base de donnés n'a pas été effectué. Cela enlève de l'utilité à l'étude.

3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement

Dans une étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction s'étalant sur deux générations (MRID 43701506), les chercheurs ont administré le XDE-105 (Spinosad, 88,0 % m.a.) avec les aliments à 30 rats Sprague-Dawley par sexe et par dose. Les doses administrées étaient de 0, 0,005, 0,02 et 0,2 % p/p (équivalant à 0, 3, 10 et 100 mg/kg m.c. par jour). La première génération parentale (P_1) a été accouplée deux fois pour donner les portées de première génération F_{1a} et F_{1b}. Les descendants de la F_{1a} ont été choisis pour donner les portées de deuxième génération F_2. L'exposition des sujets de la P_1 a commencé lorsque ces sujets ont atteint l'âge de 6 semaines, et elle s'est prolongée pendant 10 semaines avant le premier accouplement qui a donné la F_{1a}. L'exposition des sujets de la F_{1a} (30 par sexe) a commencé au sevrage et a duré au moins 12 semaines avant leur accouplement pour donner la F_2. Une semaine après le sevrage de la F_{1a}, les sujets de la P_1 ont été accouplés de nouveau pour produire des portées F_{1b}. Tous les animaux ont été accouplés dans un rapport de 1 à 1. La toxicité parentale était caractérisée chez les animaux exposés à la dose élevée par des hausses attribuables au traitement des cas de dystocie (↑3 et 17 %) et d' hémorragies vaginales après la parturition (↑24 et 23 %) ainsi qu'à une hausse

concomitante de la mortalité (↑7 et 10 % mères P_1 et F_{1a}). À 21 jours de gestation, le gain de m.c. était réduit chez les mères de la P_1 (environ - 21 %) d'une manière significative, tant chez la F_{1a} que la F_{1b} (portées), cela étant probablement attribuable au fait que les petits par portée étaient moins nombreux. Ce ralentissement de gain de m.c. était associé à une légère diminution de la consommation d'aliments (- 9 %). Le gain de m.c. s'est abaissé d'environ 6 % au jour 4 de l'allaitement et s'est rétabli à la fin de cette période. Aucun effet important sur la m.c. et sur la consommation d'aliments n'a été signalé chez les mères de la F_{1a}. Chez les sujets exposés à la dose élevée, les chercheurs ont observé les effets suivants attribuables au traitement : augmentation de la masse absolue et relative du coeur, des reins, du foie, de la rate et de la thyroïde (P_1 et F_{1a}, les deux sexes) et changements histopathologiques au niveau des poumons, des ganglions lymphatiques mésentériques, de la rate et de la thyroïde (P_1 et F_{1a}, les deux sexes), du coeur (mâles de la P_1 seulement), des reins et de la prostate (mâles de la P_1 et de la F_{1a} seulement) et de l'estomac (femelles de la P_1 et de la F_{1a} seulement). L'histopathologie pulmonaire était caractérisée par une hausse de l'incidence des cas d'inflammation multifocale subaiguë à chronique des septums interalvéolaires, accompagnée de la présence d'agrégats multifocaux de macrophages alvéolaires. Au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques mésentériques, l'histopathologie a été caractérisée par une histiocytose sinusale. Dans la thyroïde, la lésion primaire est la vacuolisation cytoplasmique diffuse des cellules épithéliales vésiculaires, accompagnée de nécrose et d'une inflammation active chronique. La dégénérescence du myocarde, avec ou sans inflammation, la dégénérescence des tubules rénaux et l'inflammation active chronique de la prostate sont les lésions histopathologiques attribuables au traitement qui se manifestent seulement chez les mâles exposés à la dose élevée. La dilatation des acini et l'accumulation de débris cellulaires dans la région pylorique de l'estomac sont les lésions histopathologiques attribuables au traitement qui se manifestent seulement chez les femelles exposées à la dose élevée. Aucun effet attribuable au traitement n'a été signalé sur le plan de la fonction ou de la performance reproductive des sujets de la P_1 ou des adultes de la F_{1a}. Chez les sujets de la P_1 ou de la F_{1a} exposés à la dose faible ou à la dose moyenne, aucun effet attribuable au traitement n'a été signalé sur le plan des signes cliniques, de la mortalité, de la consommation d'aliments, de la m.c., de la fonction ou de la performance reproductive, de la masse des organes, des observations d'effets pathologiques visibles à l'oeil nu ou de l'histopathologie. Prenant comme critères la perte de m.c. et le ralentissement du gain de m.c. chez les mères de la P_1 pendant la gestation des portées F_{1a} et F_{1b}, l'augmentation de la masse du coeur, des reins, du foie, de la rate et de la thyroïde (chez les sujets des deux sexes), les résultats corroborants de l'examen histopathologique de la rate et de la thyroïde (chez les sujets des deux sexes), et du coeur et des reins (mâles seulement), ainsi que les lésions histopathologiques au niveau des poumons et des ganglions lymphatiques mésentériques (chez les sujets des deux sexes), de l'estomac (femelles seulement) et de la prostate, la CENO de toxicité systémique est établie à 100 mg/kg m.c. par jour. La CSENO de toxicité systémique est établie à 10 mg/kg m.c. par jour. Sur le plan de la reproduction, la toxicité, qui semble associée à la toxicité systémique chez les mères, est caractérisée par la baisse du nombre de petits nés vivants dans le groupe exposé à la dose élevée (↓22-35 %) et l'importance des portées moyennes (↓22-38 %) aux jours 1 et 4 (F_{1a} et F_{1b}), d'une baisse des indices de survie à la gestation (F_{1b} et F_2) ainsi que par une m.c. moyenne statistiquement inférieure aux

jours 14 et 21 de l'allaitement (jusqu'à 11 %) des petits de la F_{1a} et de la F_{1b}, et au jour 21 pour ceux de la F_2 (baisse d'environ 6 %). Les chercheurs n'ont pas observé de changement pathologique visible à l'oeil nu qui soit attribuable au traitement dans les portées de l'une ou de l'autre des générations de parents ou dans aucun des groupes traités. Quant aux groupes exposés à la dose faible et à la dose moyenne, ils ne signalent aucun effet attribuable au traitement sur la m.c., les signes cliniques, l'importance des portées ou les indices de survie. La CENO de toxicité pour les petits ou sur la reproduction est établie à 100 mg/kg m.c. par jour. Les critères appliqués sont la baisse de l'importance des portées (petits nés vivants), de la survie (portées F_2 seulement) et de la m.c. des petits, ainsi que l'incidence accrue des cas de dystocie et de saignement vaginal après la parturition. La CSENO de toxicité pour les petits ou sur la reproduction est établie à 10 mg/kg m.c. par jour.

Dans une étude sur la toxicité sur le plan du développement (MRID 43557505), les chercheurs ont administré par gavage le XDE-105 en solution à 0,5 % dans le Methocel A4M à des groupes de 30 rates accouplées Sprague-Dawley aux doses de 0, 10, 50 et 200 mg/kg m.c. par jour, du jour 6 jusqu'au jour 16 de la gestation (le jour 0 de gestation est celui où du sperme a été observé dans le liquide de douche vaginale ou celui où un bouchon vaginal s'est formé). Les chercheurs ont observé des signes de toxicité chez les mères à la plus forte dose testée, prenant la forme d'un ralentissement du gain de m.c. durant la période d'administration de la dose au cours de la gestation (46 % de moins que chez le groupe témoin au cours des journées 6 à 9, 11 % de moins au cours des journées 9 à 12, 10 % de moins au cours des journées 6 à 16). Aucun autre effet attribuable au traitement n'a été observé en termes de variation relative ou absolue de la masse des organes et aucun sujet n'a manifesté de signes cliniques attribuables à l'administration des doses. Les chercheurs signalent qu'à ≥50 mg/kg m.c. par jour, il se produit une augmentation attribuable au traitement du retard dans l'ossification des sternèbres. La CSENO de toxicité pour la mère est établie à 50 mg/kg m.c. par jour. Compte tenu du ralentissement attribuable au traitement du gain de m.c. chez les mères durant la période d'administration de la dose au cours de la gestation (jours 6 à 16), la CENO est établie à 200 mg/kg m.c. par jour. La CSENO de toxicité sur le plan du développement a été établie à 10 mg/kg m.c. par jour. Compte tenu du retard attribuable au traitement dans l'ossification des sternèbres signalé à partir de 50 mg/kg m.c. par jour, la CENO a été établie à 50 mg/kg m.c. par jour. Il importe de noter que l'incidence des cas d'ossification retardée des sternèbres chez les sujets du groupe témoin dans cette expérience a été supérieure à ce qu'elle est ordinairement (tant les foetus que les sujets des portées) et que les chercheurs n'ont pas pu déterminer de différence statistiquement significative entre les témoins et les groupes traités. Aucun autre foyer d'ossification n'a été touché, et on considère que les variations de ce type sont des effets transitoires. La CSENO de tératogénécité a été établie à 200 mg/kg m.c. par jour, soit la plus forte dose testée.

Dans une étude sur la toxicité sur le plan du développement (MRID 43414521), les chercheurs ont administré par gavage le XDE-105 en solution à 0,5 % dans le Methocel A4M à des groupes de 20 lapines accouplées NZB aux doses de 0, 2,5, 10 et 50 mg/kg m.c. par jour, du jour 7 au jour 19 de la gestation (le jour 0 étant celui de

l'accouplement). Ces chercheurs ont observé des signes de toxicité pour les mères à la plus forte dose testée (50 mg/kg m.c. par jour), notamment moins de défécation (chez 6 animaux sur 20, à comparer à 2 sur 10 chez les témoins), un ralentissement du gain de m.c. (31 % de moins que chez les sujets témoins entre les jours 7 à 20 de la gestation) et la baisse de la consommation d'aliments (en moyenne, le groupe exposé à la dose élevée a consommé 74 % de la quantité d'aliments consommés par le groupe témoin). Ils signalent aussi une hausse marginale des avortements (2 sur 17) chez les sujets exposés à la dose élevée, ce qui dépasse la valeur historique de référence pour les avortements (1 sur 17). La CSENO de toxicité pour la mère est établie à 10 mg/kg m.c. par jour. Compte tenu d'une moindre défécation, du ralentissement du gain de m.c. au cours de la période d'administration de la dose, de la baisse de la consommation d'aliments ainsi que d'une hausse marginale des avortements chez les femelles, peut-être attribuables à l'administration du XDE-105, la CENO a été établie à 50 mg/kg m.c. par jour. Les chercheurs n'ont observé aucun effet sur le développement attribuable à l'administration du XDE-105. La CSENO de toxicité sur le plan du développement et de la tératogénécité est ≥50 mg/kg m.c. par jour.

3.1.6 Neurotoxicité (aiguë, subchronique, chronique)

Dans une étude sur la neurotoxicité aiguë (MRID 435575-01), les chercheurs ont administré à des groupes de rats Fischer 344 de 8 semaines à jeun (10 par sexe et par dose) une seule dose orale de XDE-105 (Spinosad, 88 % m.a.) en solution aqueuse dans le méthylcellulose. Les doses administrées étaient de 0, 200, 630 et 2000 mg/kg m.c. par jour. Les sujets ont été gardés sous observation pendant 15 jours. On a considéré que la dose la plus élevée constitue une dose limite. La batterie d'observations fonctionnelles (BOF) et les essais portant sur l'activité motrice ont été réalisés une fois avant l'administration de la substance à l'essai (1 jour avant l'administration de la dose), 5 ou 6 h après (jour 1), et aux jours 8 et 15 de l'étude. La m.c. des sujets a été déterminée la veille de l'administration de la dose et aux jours 1, 2, 8 et 15. Les chercheurs ont procédé aux examens neuropathologiques des tissus du système nerveux central et périphérique sur 5 rats par sexe et par dose à la fin de l'étude. Une perte transitoire de m.c. après l'administration de la dose chez les sujets mâles et femelles exposés à 630 et à 2000 mg/kg m.c. par jour est la seule observation importante. Rien n'indique l'existence d'effets neurotoxicologiques à aucune des doses testées. Les chercheurs ne signalent pas d'effets sur la BOF, l'activité motrice et les signes histopathologiques observés au niveau du système nerveux. La CSENO de la neurotoxicité aiguë est établie à 2000 mg/kg m.c. par jour. La CENO est établie à > 2000 mg/kg m.c. par jour. Les résultats obtenus sur les témoins positifs fournissent une réponse positive appropriée (et proviennent de l'étude sur la toxicité chronique, la cancérogénécité et la neurotoxicité chez le rat).

Dans une étude subchronique sur la neurotoxicité (MRID 435575-04), les chercheurs ont administré à 10 rats Fischer 344 par sexe et par dose, sept jours par semaine pendant 13 semaines, le XDE-105 (Spinosad, 87,9 % m.a.) dans les aliments. Les doses administrées étaient de 0, 0,003, 0,006, 0,012 et 0,06 % (équivalant à 0, 2,2, 4,3, 8,6 et 42,7, et 0, 2,6, 5,2, 10,4 et 52,1 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Tous les sujets ont subi des tests neurocomportementaux avant le

commencement de l'étude ainsi qu'à 4, 8 et 13 semaines. À la fin de l'étude, 5 rats par sexe et par dose ont été soumis à un examen neuropathologique à l'oeil nu, 5 rats par sexe du groupe témoin et du groupe des sujets exposés à la dose élevée ont été soumis à un examen histopathologique des tissus nerveux.

Les chercheurs n'ont observé aucun effet attribuable au traitement sur la BOF, l'activité motrice et les signes histopathologiques observés au niveau du système nerveux. La CSENO est établie à 0,06 % (42,7 et 51,2 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). La CENO est > 0,06 %. Les résultats obtenus sur les témoins positifs fournissent une réponse positive appropriée (et proviennent de l'étude sur la toxicité chronique, la cancérogénécité et la neurotoxicité chez le rat).

Dans la partie de l'étude portant sur la neurotoxicité chronique (MRID 43710503), les chercheurs n'ont observé aucun effet sur la BOF ou l'activité motrice au bout de 3, 6, 9 ou 12 mois d'administration dans les aliments du produit à la dose de 0,1 % (équivalant à 46,0 et à 57,0 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Les observations histopathologiques des tissus du système nerveux central et périphérique chez les témoins et chez les sujets exposés à la dose élevée n'ont révélé aucune lésion attribuable au traitement. Les résultats obtenus sur les témoins positifs fournissent une réponse positive appropriée. La CENO des effets neurocomportementaux et neuropathologiques n'a pas été établie. La CSENO de neurotoxicité chronique est établie à 0,1 %, soit la plus forte dose testée (46,0 et 57,0 mg/kg m.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

3.1.7 Sommaire toxicologique intégré

Les chercheurs ont complété un examen détaillé de la base de données toxicologiques de l'insecticide Spinosad. Dans l'ensemble, les données présentées sont complètes et détaillées. Elles réunissent l'ensemble des études présentement exigées pour les homologations. Les études sont conformes aux protocoles d'essais présentement reconnus internationalement. La qualité scientifique et réglementaire de cette base toxicologique est suffisante pour permettre de déterminer la toxicité de ce produit. Cependant, les données mécanistes permettant de déterminer l'étiologie des effets toxicologiques dans de multiples tissus n'ont pas été fournies. Toutefois, un spécialiste indépendant qui oeuvre dans le domaine de la phospholipidose induite par des composés chimiques offrira à l'ARLA des renseignements sur le mode probable d'action.

Les études sur le métabolisme du produit chez le rat montrent que le Spinosad (facteurs A et D, XDE-105) est absorbé, distribué et métabolisé rapidement, et qu'il est excrété presque complètement en 168 h. Les fèces sont la principale voie d'excrétion (82-87 %), l'urine dans une moindre mesure (7-10 %). Environ 36 % de la radioactivité est retracée dans la bile, et celle-ci contient surtout les conjugués de la forme initiale avec le glutathion et les formes O-déméthylée et inchangées des facteurs A et D. La concentration de la matière active dans les reins, le foie et les graisses des sujets mâles et femelles est supérieure à ce qu'elle est dans les autres tissus au bout de 168 h après l'administration de la faible dose. Chez les sujets du groupe exposé à la dose élevée,

toutefois, la concentration est supérieure dans les surrénales (femelles seulement), les reins, les ganglions lymphatiques, les graisses et la glande thyroïde. Il existe une légère différence sur le plan de l'élimination entre les sexes chez les sujets exposés à la dose élevée, les femelles présentant un taux d'excrétion de la radioactivité inférieur à celui des mâles. La radioactivité totale résiduelle dans les tissus et la carcasse des sujets mâles et femelles exposés aux fortes et aux faibles doses s'élève à < 0,6 % et à < 3 % de la dose administrée (DA), respectivement. La substance initiale (XDE-105), les conjugués avec le glutathion de la substance initiale et les facteurs A et D du XDE-105 O-déméthylé sont les principaux métabolites trouvés dans les produits d'excrétion. De plus, un conjugué du XDE-105 et de la cystéine et un conjugué du XDE-105 O-déméthylé et de la cystéine ont été identifiés dans les fèces. Leur présence pourrait être attribuée à l'action métabolique de la microflore intestinale puisque des composés conjugués à la cystéine n'ont pas été décelés dans l'urine et dans la bile.

L'administration de doses provoquant la toxicité aiguë montre que le Spinosad de qualité technique et que les préparations commerciales Success[md] 480SC et Conserve[md] 480SC sont peu toxiques par la voie orale, respiratoire et cutanée pour des animaux de laboratoire. Le Spinosad de qualité technique n'irrite pas la peau du lapin et irrite très peu ses yeux. Le Success[md] 480SC et le Conserve[md] 480SC provoquent très peu d'irritation des yeux et de la peau. Ni l'un ni l'autre ne sensibilisent la peau. Le Spinosad n'a pas exercé d'effet neurotoxique aigu.

L'exposition subchronique répétée de la souris, du rat et du chien au Spinosad dans les aliments a donné lieu à des décès, à une réduction marquée de la m.c., à des signes cliniques de toxicité et à l'anémie. Les examens pathologiques ont révélé que le Spinosad provoque des lésions similaires dans une vaste diversité de tissus chez toutes les espèces étudiées [les principales étant la vacuolisation des cellules, les changements inflammatoires (notamment la nécrose) et la dégénérescence-régénérescence dans certains tissus.] Le chien est l'espèce la plus sensible à l'effet toxique du Spinosad. Il est suivi en cela de la souris, du rat et du lapin. La vulnérabilité des organes atteints n'est pas parfaitement uniforme d'une espèce à l'autre. Les organes suivants sont principalement ceux qui sont atteints : thyroïde (rat, cellules épithéliales vésiculaires; chien, cellules parafolliculaires- reins, organes lymphoïdes (rate et ganglions lymphatiques), foie (rat et chien), moelle osseuse, organes de la reproduction (ovaires, souris - testicules, chien et rat - utérus, rat et souris - vagin, rat et souris - épididyme et prostate, rat). Les changements observés au niveau des paramètres de la pathologie clinique correspondent généralement au type et à l'importance des lésions cellulaires ou des dysfonctions d'organes signalées. Les auteurs des études supposent l'existence d'un lien entre la vacuolisation des cellules chez la souris, le rat et le chien, et la phospholipidose, dont ils pensent que c'est un état résultant de l'accumulation de lysosomes à lipides polaires. La vacuolisation observée au microscope optique correspond à une accumulation d'inclusions lamellaires cytoplasmiques à l'intérieur des lysosomes.

Dans les études d'oncogénécité et de toxicité chronique par la voie alimentaire chez le rat et la souris, rien n'indique que le Spinosad est cancérogène, ce qui se trouve confirmé par les résultats négatifs des études sur la génotoxicité.

Le Spinosad n'est pas tératogène. Il n'exerce pas de changements irréversibles ou délétères sur le développement du rat ou du lapin. Du fait que les valeurs obtenues chez les témoins constitués pour cette étude dépassent la valeur historique des résultats toxicologiques recherchés, qu'un seul site était affecté et que la signification statistique des résultats n'a pas été établie et que cet effet est considéré être transitoire par nature, on juge que les indices à l'effet d'une vulnérabilité accrue du foetus au retard de l'ossification suite à l'exposition *in utero* au Spinosad sont équivoques.

Dans une étude sur la reproduction couvrant plusieurs générations, et peu importe le sexe, l'administration du Spinosad à la dose élevée pendant la période d'accouplement et celle de la gestation n'a pas donné lieu à l'apparition de signes cliniques ou d'effets sur la m.c. Toutefois, on observe après la parturition une incidence accrue des cas de dystocie et de saignement vaginal chez les femelles exposées à la dose élevée, une mortalité accrue et une diminution des portées (nombre de petits nés vivants), la baisse du taux de survie et une m.c. inférieure des petits (à 100 mg/kg m.c. par jour). La CENO concernant les effets sur la mère et la reproduction, sur le développement et sur les petits est établie à 10 mg/kg m.c. par jour. Compte tenu de la CENO et de la CSENO établis dans l'étude des effets sur la reproduction, aucun accroissement de la susceptibilité des petits n'a été établi.

Au bilan, les femelles sont un peu plus affectées que les mâles par le traitement au Spinosad. Un certain nombre de résultats toxicologiques recherchés ont été définis pour les glandes endocrines et les organes lymphoïdes, hématopoïétiques et de la reproduction chez de multiples espèces étudiées. La forte pente apparente de la courbe dose-réponse a conduit au sacrifice prématuré des sujets exposés à la dose la plus élevée (court terme : ~100-200 mg/kg m.c. par jour; chronique : ~50 mg/kg m.c. par jour) dans les études sur la toxicité chronique et la toxicité subchronique chez la souris et le rat. L'accroissement de la dose et de la durée de l'exposition ont intensifié la gravité des lésions et l'élargissement des effets toxicologiques au point d'affecter aussi des systèmes organiques majeurs chez toutes les espèces à l'étude. La toxicité pour les organes indicateurs, comme la thyroïde, va de changements vacuolaires à des doses relativement faibles et/ou de courte durée des études, à l'inflammation et à la nécrose à des doses plus élevées (dose maximale tolérée) dans les études de plus longue durée. Les chercheurs ont observé de l'anémie dans des études de toxicité subchronique chez des sujets du rat, de la souris et du chien exposés à des doses élevées de Spinosad. L'hématopoïèse extramédullaire indique que l'anémie est régénérative et potentiellement réversible. Cependant, il s'est produit une nécrose de la moelle osseuse chez quelques rats à une dose supérieure à la dose maximale tolérable.

3.2 Détermination de la dose quotidienne admissible (DQA)

La DQA recommandée pour le Spinosad se chiffre à 0,009 mg/kg m.c. par jour. L'étude d'un an sur la toxicité du produit chez le chien par la voie alimentaire avec une CSENO de 2,7 mg/kg m.c par jour est la appropriée au choix de résultats toxicologiques recherchés, étude où les chercheurs ont observé la vacuolisation de cellules de la parathyroïde et des tissus lymphoïdes, une augmentation de la masse de la thyroïde (femelles) et une hausse des concentrations sériques de glutamopyruvique transminase

(SGPT), de glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) et de triglycérides chez des chiens ayant reçu une dose de 8,2 mg/kg m.c. par jour de Spinosad. On juge nécessaire d'appliquer un facteur additionnel de sécurité de 3× (en plus du facteur de sécurité usuel de 100 afin de tenir compte des variations inter- et intraspécifiques) à cause des préoccupations liées à la gravité des effets observés dans l'étude sur la reproduction couvrant plusieurs générations chez le rat ainsi que des effets sur les tissus thyroïdiens, lymphoïdes et hématopoïétiques chez plusieurs espèces (souris, rat, chien). Vu l'inexistence de signes clairs de susceptibilité liée à l'âge, un FS de 300 a été appliqué comme suit à la CSENO de 2,7 mg/kg m.c par jour.

$$\textbf{DQA} = \frac{\textbf{CSENO}}{\textbf{FS}} = \frac{2,7}{300} = \textbf{0,009 mg/kg m. c. par jour}$$

La DQA de 0,009 mg/kg m. c. par jour confère une marge d'exposition (ME) de 1111 en ce qui a trait à la toxicité sur le plan de la reproduction et pour les petits (CSENO de 10 mg/kg m.c par jour). Pour une personne de 60 kg, l'absorption maximale admissible, calculée selon la formule DQA × 60 kg, se chiffre à 0,54 mg par jour.

3.3 Dose aiguë de référence

Compte tenu de la faible toxicité aiguë du Spinosad lors de l'exposition par la voie orale, la voie cutanée et la voie respiratoire, il n'est pas nécessaire de proposer une dose aiguë de référence.

3.4 Sélection du résultat toxicologique recherché pour l'estimation des risques associés à l'exposition professionnelle et à l'exposition occasionnelle

L'exposition chronique et subchronique répétée de souris, de rats et de chiens au Spinosad provoque des lésions similaires dans une grande diversité de tissus chez toutes les espèces étudiées. La sensibilité des organes atteints est uniforme d'une espèce à l'autre. Les organes suivants sont principalement ceux qui sont atteints : thyroïde (rat et chien), reins, organes lymphoïdes (rate et ganglions lymphatiques), foie, moelle osseuse, organes de la reproduction (ovaires, testicules, utérus, vagin, épididyme, prostate). La vacuolisation des cellules, les changements inflammatoires (notamment la nécrose), l'histiocytose, des changements du type dégénérescence-régénérescence, l'hématopoïèse accrue et des myopathies des muscles squelettiques sont les lésions les plus apparentes observées dans tous les tissus. Le chien est l'espèce la plus sensible aux effets toxiques du Spinosad. Viennent ensuite, dans l'ordre, le rat, le lapin et la souris. Les changements d'ordre hématologique et de la pathologie clinique correspondent généralement au type et à l'importance des lésions cellulaires ou des dysfonctionnements d'organes. Les auteurs du rapport d'étude ont suggéré un lien entre les changements sur le plan de la vacuolisation chez la souris et le rat, et la phospholipidose, résultant de l'accumulation de lysosomes lipidiques polaires. Aucune donnée mécaniste n'appuie cette hypothèse.

L'administration chronique du Spinosad a aggravé les effets nocifs chez toutes les espèces soumises aux essais. L'exposition chronique de rats par la voie alimentaire a causé une importante mortalité chez les sujets du groupe exposé à la dose élevée (0,1 %), ce qui a conduit à sacrifier ce groupe. Selon l'avis d'une tierce-partie indépendante qui a procédé à un examen histopathologique par des pairs, les lésions histopathologiques attribuables au traitement qui ont été observées au niveau de la thyroïde chez des rats à qui on avait administré la dose de 0,05 %, confirment l'avis voulant que cette dose corresponde assez bien à la DMT aux fins de l'estimation du potentiel cancérogène de la substance à l'essai chez le rat. Par conséquent, on arrive à la conclusion que le Spinosad de qualité technique n'a pas de potentiel cancérogène.

Chez les personnes qui s'occupent du mélange, du transvasement et de l'application du produit sur les pommiers, les plantes d'ornement et le gazon en plaques, ainsi que pour les travailleurs et les personnes soumises à une exposition occasionnelle en retournant dans des secteurs traités en milieu résidentiel, l'exposition est intermittente, de courte à moyenne durée, et se fait principalement par la voie cutanée. À cette durée d'exposition, on considère que la CSENO de 5 mg/kg m.c. par jour, découlant de l'étude de 90 jours sur le chien, est celle qui se prête le mieux à la détermination des ME dans le cadre des estimations des risques associés à l'exposition professionnelle et à l'exposition occasionnelle.

Compte tenu des préoccupations soulevées par la forte pente de la courbe dose-réponse, de la gravité des effets sur la thyroïde, sur les tissus lymphoïdes et sur les tissus hématopoïétiques chez plusieurs espèces (souris, rat et chien) ainsi que de la gravité des effets observés lors de l'étude sur la reproduction chez le rat portant sur plusieurs générations, on juge nécessaire d'appliquer un facteur de sécurité additionnel de 3 × à celui de 100 × ordinairement appliqué pour tenir compte des variations intra- et interspécifiques.

3.5 Incidences sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation de l'exposition des utilisateurs

Application aux pommiers, aux pelouses et aux plantes extérieures d'ornement
Sur les pommiers, le Success[MD] 480SC serait appliqué trois fois par saison (de mai à juillet) à la dose de 87 g m.a./ha au moyen de pulvérisateurs pneumatiques. Les personnes qui s'occupent du mélange, du transvasement et de l'application du produit (service commercial ou producteur agricole) traiteraient ordinairement 20 ha de pommiers par jour et manipuleraient 1,7 kg m.a. Il existe un risque d'exposition à court terme pour les producteurs agricoles et un risque intermittent à moyen terme pour le personnel de services commerciaux pendant le mélange, le transvasement et l'application du Success[MD] 480SC dans les pommeraies.

Sur le gazon en plaques, le Conserve[MD] 480SC serait appliqué entre mai et septembre à la concentration maximale de 49 g m.a./ha au moyen de matériel d'application au sol ou de matériel tenu à la main. Sur les plantes d'ornement, il serait appliqué entre mai et septembre à la concentration maximale de 26 g m.a./ha au moyen de matériel tenu à la main. Les préposés à l'application traiteraient ordinairement 20 ha de gazon en plaques commercial, 2 ha de gazon en milieu résidentiel et de plantes d'ornement. Les applications peuvent être répétées au besoin, mais il est peu probable qu'il en faille plus de trois par année. Les préposés à l'application pourraient manipuler 0,05 kg m.a. par jour pour le traitement du gazon en milieu résidentiel et de plantes d'ornement au moyen de matériel tenu à la main. Ils pourraient manipuler 1 kg m.a. par jour pour le traitement du gazon en plaques commercial au moyen de rampes de pulvérisation au sol. Ceux qui traitent des secteurs gazonnés et de plantes d'ornement courent un risque intermittent d'exposition de court à moyen terme.

Absorption cutanée

Le demandeur d'homologation a présenté une étude sur l'absorption cutanée que l'ARLA a jugée inacceptable à cause du nombre de limites frappant cette étude notamment, et de manière non exhaustive, une seule dose élevée (1 mg/cm^2 spinosyne A). Même si l'emploi de cette dose a pu conduire à une sous-estimation de l'absorption cutanée à des degrés de charge inférieurs, le support d'administration de la dose, l'occlusion totale du site de traitement et un rinçage de la peau après 24 h sont autant de facteurs qui ont pu contribuer à une possible surestimation de l'absorption cutanée. Au bout de 120 h, les rats mâles avaient absorbé 22 % de la DA, dont 90 % était piégé dans la peau au site d'application.

Compte tenu des propriétés physico-chimiques du Spinosad (état physique, mase moléculaire, K_{oe} élevé, faible solubilité dans l'eau) et de la faible quantité de données utilisables extraites de cette étude, on juge qu'un degré d'absorption de 25 %, attribué par défaut, est une valeur appropriée à toutes les évaluations de l'exposition cutanée.

Exposition des personnes qui s'occupent du mélange, du transvasement et de l'application

L'exposition des personnes qui s'occupent du mélange, du transvasement et de l'application a été estimée au moyen de la version 1.1 de la Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides (BDEMP). Il s'agit d'une compilation de données génériques de dosimétrie passive pour les personnes qui mélangent, qui transvasent et qui appliquent les produits, combinée à des logiciels qui facilitent la production d'évaluations de l'exposition selon des scénarios définis. Mises à part quelques exceptions qui sont signalées, les estimations obtenues à partir de la BDEMP sont conformes aux critères de qualité du groupe de travail technique sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain sur la qualité, la spécificité et la quantité de données. L'exposition par les voies respiratoires compte peu dans l'exposition totale et elle a été ajoutée aux estimations du dépôt cutané couplées à un degré d'absorption de 25 %, attribué par défaut, pour l'exposition cutanée.

Pour estimer l'exposition en fonction de chacun des scénarios d'utilisation, des sous-ensembles appropriés de données de qualité A et B (de qualité C dans le cas de l'emploi de matériel tenu à la main) ont été créés à partir des fichiers des personnes qui s'occupent du mélange, du transvasement et de l'application, contenus dans la banque de données. Toutes les données ont été normalisées en kg de m.a. manipulée. Les estimations de l'exposition sont présentées en fonction de l'ajustement optimal de la tendance centrale, c.-à-d. la somme des mesures de la tendance centrale correspondant à chaque partie du corps la plus appropriée à la distribution des données pour cette partie du corps. Les estimations reposent sur l'hypothèse à l'effet que le travailleur porte une couche de vêtements et des gants pour le mélange, le transvasement et l'application.

Les estimations suivantes de l'exposition et des marges d'exposition correspondantes ont été calculées chez les préposés à l'application (mélange, transvasement, application) :

Tableau 3.5.1 Exposition des préposés à l'application (mélange, transvasement, application)

Scénarios d'utilisation	Exposition (mg/kg m.c. par jour)[1]	Marge d'exposition (selon une CSENO de 5 mg/kg m.c. par jour)[2]
Exposition pour le mélange, transvasement, application[3]		
Pommier : pulvérisateurs pneumatiques	0,0043	1163
Plantes extérieures d'ornement: matériel d'application manuelle	0,00093	5376
Pelouse, commerciale : rampe d'aspersion au sol	0,0005	10000
Pelouse, milieux résidentiels : matériel d'application manuelle	0,0018	2777
Traitement de locaux : matériel d'application manuelle	0,0034	1470

1 Avec l'hypothèse à l'effet d'une m. c. de 70 kg et d'un traitement typique en A. du Nord de 20 ha par jour pour les pommiers, de 20 ha par jour pour les pelouses commerciales, de 2 ha par jour pour les pelouses en milieu résidentiel et les plantes d'ornement, de 1344 m^2 par jour dans les locaux. L'absorption cutanée est fixée par défaut à 25 %.

2 Selon une étude de 90 jours chez le chien.

3 Les personnes portent une couche de vêtements et des gants (à l'exception de ceux qui appliquent ce pesticides par rampe d'aspersion au sol, qui ne portent pas de gants).

Les marges d'exposition données au tableau 3.5.1 sont acceptables.

3.5.2 Exposition occasionnelle

Les occupants d'habitations et les enfants peuvent être exposés au produit après le traitement des pelouses et des jardins au moyen du Conserve[MD] 480SC. Il est peu probable que ce produit soit appliqué plus de 3 fois par année sur ces surfaces. Le risque d'exposition de ces personnes est intermittent et de court à moyen terme au cours de l'année. L'étiquette conseille de garder les enfants et les animaux de compagnie hors des secteurs traités jusqu'à ce que le produit s'assèche.

Les estimations de l'exposition consécutive aux traitements ont été calculées en suivant les Draft Standard Operating Procedures for Residential Exposure Assessments de l'EPA des É.-U. Les hypothèses retenues sont les suivantes : coefficients de transfert de 10 000 cm^2/h pour l'élagage des plantes d'ornement, 14 500 et 5200 cm^2/h pour les activités à l'origine d'un contact avec la pelouse chez les adultes et les enfants, respectivement, 20 % pour l'exposition par transfert des résidus à faible adhérence par contact de la main à bouche et 5 % pour l'exposition par transfert des résidus à faible adhérence de la pelouse à la peau, taux quotidien de dissipation des résidus de 10 %, facteur d'extraction salivaire de 50 %, 20 contacts entre la main et la bouche à l'heure, superficie de 20 cm^2 pour 2 ou 3 doigts, masse corporelle de 70 kg pour les adultes et de 15 kg pour les enfants de 1 à 6 ans. On a tenu compte de l'exposition cutanée chez les adultes, et de l'exposition cutanée et par contact de la main à la bouche chez les enfants de 3 à 5 ans. On considère que l'exposition des personnes se rendant sur des terrains de golf traités est inférieure à celle associée aux pelouses en milieu résidentiel. Toutes les estimations portant sur les milieux résidentiels prennent pour hypothèse une absorption cutanée de 25 %.

Les estimations et les marges d'exposition suivantes ont été calculées dans le cas de l'exposition post-application en milieu résidentiel :

Tableau 3.5.2 Exposition post-application en milieu résidentiel

Scénario d'exposition post-application en milieu résidentiel		Exposition (mg/kg m.c. par jour)[1]	Marge d'exposition (avec une CSENO de 5 mg/kg m.c. par jour)[2]
Plantes d'ornement	Adultes: cutanée	0,0063	793
Pelouse	Adultes: cutanée	0,0043	1163
	Enfants : cutanée + orale	0,0117	427
Intérieur	Adultes: cutanée	0,668	7,4
	Enfants : cutanée + orale	1,27	4

[1] Ces valeurs correspondent à l'exposition au jour de la 3e application sur des plantes d'ornement et des pelouses et à des personnes pesant 70 kg (adultes) ou 15 kg (enfants) exposées pendant 2 h aux pelouses et aux plantes d'ornement. Par défaut, l'absorption cutanée est fixée à 25 %.

[2] Selon une étude de 90 jours sur le chien.

Les marges d'exposition que donne le tableau 3.5.2 pour les plantes d'ornement et pour les pelouses sont acceptables.

3.5.3 Exposition professionnelle

Les périodes d'application se superposant à celles de l'élagage et de l'éclaircissage à la main dans les pommeraies, du passage des rouleaux et de la récolte du gazon en plaques et de la manipulation des plantes d'ornement traitées, les travailleurs au retour dans les zones traitées pourront être exposés après les traitements. Il est probable que cette exposition serait de courte à moyenne durée.

En prenant comme valeur par défaut un taux de 10 % par jour pour la dissipation des résidus, on obtient une ME acceptable (≥ 300) 14 jours après un traitement dans le cas de l'éclaircissage à la main, de l'élagage estival ou de la récolte des pommes, et 2 jours après un traitement dans celui du désherbage à la main du gazon en plaques, de la transplantation ou de la récolte.

Tableau 3.5.3 Exposition professionnelle post-traitement

Scénario d'exposition professionnelle post-application	Exposition (mg/kg m.c. par jour)[1]	Marge d'exposition (selon une CSENO de 5 mg/kg m.c. par jour)[2]
Pommier : éclaircissage, élagage	0,068	73
Plantes extérieures d'ornement : élagage, arrosage	0,0127	394
Pelouses commerciales : rouleau, récolte	0,0197	254

[1] Exposition au jour de la 3e application. Par hypothèse, travailleur de 70 kg, coeff. transfert 10 000 cm^2/h pour la pelouse et les plantes d'ornement, 8000 pour les pommiers, transfert des résidus à faible adhérence de 20 % par défaut, absorption cutanée de 25 % par défaut, exposition de 8 h pour l'éclaircissage-élagage des pommiers et passage du rouleau-récolte de la pelouse, et exposition de 4 h pour l'élagage des plantes d'ornement.

[2] Selon une étude de 90 jours sur le chien.

On juge que la marge d'exposition que donne le tableau 3.5.3 pour l'élagage des plantes d'ornement est acceptable.

4.0 Résidus

4.1 Définition des résidus visés par les limites maximales de résidus (LMR)

4.1.1 Définition des résidus visés par les LMR dans les pommes

Métabolisme chez les végétaux

Pomme

Les chercheurs ont procédé à des applications uniques de [^{14}C]spinosyne contenant 885 ppm de spinosyne A et 349 ppm de spinosyne D, respectivement, sur des pommiers nains Red Delicious distincts environ 1 mois avant que les fruits arrivent à maturité. Ils cherchaient à examiner la nature des résidus sur les feuilles de pommier (NR), déterminer l'effet de la photolyse sur la formation des résidus finaux (PHOTO) et évaluer la

translocation des résidus radioactifs (TRANS). Ils ont obtenu les échantillons servant aux évaluations PHOTO en recouvrant une partie de l'arbre d'un matériel opaque immédiatement après l'application des spinosynes A et D. Des feuilles situées sur une branche couverte durant l'application de la spinosyne A ont servi à constituer les échantillons TRANS. Des feuilles ont été prélevées au bout de 0, 3, 7, 10 et 28 jours après le traitement pour constituer les échantillons NOR et TRANS, et au bout de 3 et 7 jours après le traitement pour constituer les échantillons PHOTO.

Les chercheurs ont déterminé la teneur en résidus radioactifs totaux (RRT) par analyse radiochimique des solvants de rinçage, des extraits à l'acétonitrile et des tissus foliaires extraits. Les RRT initiaux atteignaient 217 et 89 ppm dans les échantillons NR des spinosynes A et D, respectivement. Dans un traitement comme dans l'autre, les solvants initiaux de rinçage contenaient 98 % des RRT. Dans les échantillons subséquents, les résidus contenus dans les produits de rinçage passaient à environ 60 % des RRT 28 jours après les traitements. Cela s'accompagnait d'une hausse de la radioactivité extraite avec l'acétonitrile ainsi que des résidus tissulaires non extractibles. La radioactivité extraite par les solvants de rinçage des échantillons couverts après le traitement (PHOTO) est restée à environ 97 % des RRT au cours de la période d'échantillonnage.

Bien que les échantillons TRANS n'aient pas été directement exposés à un composé à l'essai radiomarqué, la concentration des résidus qu'ils contenaient s'est accrue régulièrement au cours de la période d'échantillonnage de 28 jours pour atteindre 0,8 ppm. L'analyse des produits de rinçage des échantillons NR montre que la spinosyne A et que la spinosyne D se dissipent rapidement.

Au bout de 7 jours après le traitement, la spinosyne A correspondait à environ 10 % des RRT, tandis que des résidus de la spinosyne D n'étaient pas détectés. Cela contrastait avec les échantillons PHOTO qui contenaient 78 % et 82 % des RRT sous forme des spinosynes A et D, respectivement. Ces résultats montrent que la photolyse compte beaucoup dans la dissipation de ces composés.

La caractérisation poussée de la radioactivité dans les solvants de rinçage, les résidus à faible adhérence dans l'acétonitrile et certains échantillons NR suite à une extraction acide modérée, à partir de feuilles exposées aux spinosynes A et D depuis au moins 1 journée, a révélé la présence de résidus à plusieurs constituants principalement polaires. L'analyse des échantillons NR et TRANS a montré que les fractions radioactives sont incorporées dans les constituants naturels des plantes. L'examen de la position du marqueur radioactif dans le système annulaire du macrolide dans les spinosynes A et D montre que ces substances sont substantiellement dégradées en substances de faible masse moléculaire susceptibles d'être transportées par translocation dans les plantes. La caractérisation de la radioactivité montre que la concentration des résidus dans les feuilles traitées avec les spinosynes A et D est similaire dans tous les échantillons.

L'hydrolyse acide afin de briser la partie forosamine de la molécule et produire le pseudoaglycone a permis de montrer que les métabolites initiaux comportent des modifications uniquement dans la partie forosamine. Cependant, l'hydrolyse des produits de rinçage et des extraits dans l'acétonitrile 28 jours après le traitement fait apparaître qu'il n'existe plus aucun métabolite comportant le macrolide non altéré et la partie rhamnose de la molécule. Ces résultats signifient que les modifications dans la partie forosamine peuvent constituer la première étape du métabolisme des spinosynes A et D et que les modifications des parties rhamnose et macrolide conduisant à la formation de métabolites polaires ont lieu plus tard dans le cycle de la dégradation de ces composés.

Compte tenu de la nature transitoire des produits de décomposition et de la formation de substances polaires, des composés n'ont été isolés qu'à partir des échantillons de spinosynes A et D de 3 jours après le traitement par spectrométrie de masse. En plus de la confirmation de la présence des spinosynes A et D, les chercheurs ont obtenu des spectres de composés apparentés à ces substances, dont la masse moléculaire était de 16 unités de masse supérieure à leurs spinosynes parentes respectives, ce qui correspond à la présence d'un atome d'oxygène additionnel. Le composé N-déméthylé, la spinosyne B et d'autres métabolites ayant une masse moléculaire égale à celle de le spinosyne A plus 32, 48 et 64 unités de masse atomique, ce qui correspond à l'addition de deux à quatre atomes d'oxygène, ont été isolés à partir de l'échantillon traité à la spinosyne A.

Sur la foi de ces résultats, les chercheurs tirent les conclusions suivantes : les spinosynes A et D se dissipent rapidement. La photolyse est le principal mécanisme de décomposition et de la transformation métabolique des spinosynes A et D dans les échantillons obtenus après au moins une journée suivant le traitement. La radioactivité présentée par les échantillons est attribuable surtout à des composés polaires et à plusieurs constituants. Les résidus radioactifs sont transportés par translocation des branches traitées à des feuilles non traitées.

La voie métabolique proposée pour les spinosynes A et D comprend la formation initiale de résidus non polaires dont certains sont modifiés dans la partie forosamine de la molécule. Suite à une décomposition photolytique, la partie macrolide et peut-être la partie rhamnose de la molécule sont aussi modifiées et forment des résidus polaires non extractibles susceptibles d'être eux-mêmes transformés par des processus biochimiques et d'être incorporés dans des constituants naturels des plantes.

Assolement en milieu clos

Il n'est pas nécessaire de présenter d'études sur l'assolement en milieu clos puisqu'il ne se fait pas d'assolement dans les vergers.

4.1.2 Définition des résidus dans les aliments d'origine animale en fonction de la LMR

Métabolisme chez les animaux

Chèvre
Les chercheurs ont déterminé le métabolisme du Spinosad dans les tissus et le lait de chèvres qui allaitaient et à qui ils avaient administré de la ^{14}C-spinosyne A ou D. Les résultats montrent un transfert des résidus radioactifs à tous le tissus et au lait. La concentration la plus élevée a été observée dans les graisses, le foie et les reins, la plus faible dans les muscles et le lait. La chèvre métabolise les spinosynes A et D de deux façons principalement : la N-déméthylation de la fraction forosamine, l'hydroxylation de la partie macrolide à plusieurs sites différents. Plusieurs autres métabolites sont créés par la déméthylation ainsi que l'hydroxylation qui s'exercent sur la partie macrolide des spinosynes A ou D. L'étude sur le métabolisme chez la chèvre montre que le résidus de Spinosad s'accumulent dans les tissus et dans le lait. Le transfert de ces résidus est plus intense vers les tissus plus gras (tissus adipeux et foie). La majeure partie de la radioactivité est facilement extractible et se trouve peu sous forme conjuguée. La substance initiale (spinosyne A ou D) est le principal résidu marqué au ^{14}C qui est trouvé dans les tissus (tissu adipeux, muscles, reins, foie) et le lait de chèvres à qui on administre la spinosyne A ou la spinosyne D.

En résumé, le métabolisme de la spinosyne A et de la spinosyne D passe par la perte d'un seul groupement méthyle de la fraction N-méthyle sur le sucre forosamine ou encore par l'hydroxylation du macrolide à plusieurs sites.

Volaille
Aucune étude sur le métabolisme du Spinosad chez la volaille n'est requise parce que la volaille ne se nourrit pas de denrées associées aux utilisations proposées de ce produit sur le pommier.

Étude sur l'alimentation du bétail
Le marc de pommes est une importante denrée alimentaire du boeuf de boucherie et de la vache laitière. On peut en donner aussi aux chevaux, aux chèvres et aux moutons. Les chercheurs ont administré du Spinosad par voie orale à 16 vaches laitières, une fois par jour, sous forme de capsules de gélatine, à des doses équivalant à 1 ppm (1×), 3 ppm (3 ×) et 10 ppm (10 ×), au moyen d'un pistolet tire-boulettes. Trois autres sujets n'ont pas été traités et ont servi de témoins. Dans l'hypothèse d'un régime alimentaire constitué à 40 % de marc de pommes humide, le fardeau alimentaire maximal prévu a été évalué à 0,47 ppm .

Les vaches laitières étaient traites deux fois par jour (matin et soir) et recevaient une ration quotidienne de foin de luzerne en granulés et de foin en balles à chaque traite. Elles recevaient de l'eau à satiété. Les chercheurs préparaient un échantillon composé de lait avec le lait trait le matin et celui trait le soir, en respectant les proportions volumiques des deux traites. En outre, ils ont séparé en crème et en lait écrémé les échantillons prélevés le 14^{e} et le 28^{e} jour de l'étude.

Sauf quatre appartenant au groupe traité à raison de 10 ppm, tous les sujets ont été sacrifiés 28 jours après l'administration de la dose. La mise à mort a été accomplie dans les 24 h suivant la dernière dose. Les sujets qui avaient été gardés vivants n'ont pas reçu d'autre Spinosad et ont été sacrifiés 8, 15, 29 et 57 jours après l'administration de la dernière dose. Les chercheurs ont prélevé des échantillons de graisse (péritonéale, épiploïque, somatique), de muscle (échant. composé de muscles du flanc, de la région lombaire et de la jambe), du foie et des reins. Ils les ont congelés pour les conserver (-20 °C).

Les chercheurs ont analysé les échantillons tissulaires et laitiers pour y déceler des résidus des spinosynes A ou D par la méthode GRM 95.03 de CLHP. Peu importe la dose, la concentration de ces résidus semble plafonner entre les jours 7 et 10 de l'administration de la dose dans le lait. Chez les sujets du groupe de 10 ppm, elle a grimpé jusqu'au jour 14 pour ensuite se stabiliser à la valeur plateau aux intervalles subséquents d'échantillonnage. À la dose de 1 ppm, la concentration maximale de ces résidus s'élevait à 0,01 ppm (lait écrémé), 0,06 ppm (lait entier), 0,25 ppm (crème), 0,06 ppm (reins), 0,12 ppm (foie), 0,02 ppm (muscles) et 0,6 ppm (graisse). Compte tenu du fardeau alimentaire prévu, des LMR seront établies de manière à tenir compte des résidus de Spinosad dans le lait ainsi que la viande et ses sous-produits obtenus à partir d'animaux nourris de pommes traitées.

Étude sur l'alimentation de la volaille
Le marc de pommes n'étant pas recommandé pour l'alimentation de la volaille, cette étude n'est pas requise.

Stabilité à l'entreposage
Les études sur la stabilité à l'entreposage dans la pomme et le jus de pomme sont adéquates. Les résultats montrent que les résidus de la spinosyne A ou D obtenus par dopage sont relativement stables pendant 6 mois dans ou sur la pomme et pendant 3 mois dans le jus de pommes. Les données sur l'entreposage qui ont été présentées, confirment la stabilité à l'entreposage des échantillons provenant de l'étude sur le métabolisme dans les plantes, de l'essai au champ sur les résidus et des études sur la transformation.

Les études sur la stabilité à l'entreposage dans des denrées animales sont adéquates. Les résidus de la spinosyne A ou D sont stables dans les échantillons de lait jusqu'à 136 jours pendant la congélation (4,5 mois). Les chercheurs ont aussi observé que les résidus radioactifs de la spinosyne A ou D sont stables dans le lait, les graisses, les reins, le foie et les muscles pendant au moins 1,6 an d'entreposage. Les données sur l'entreposage qui ont été présentées, confirment la stabilité à l'entreposage des échantillons provenant de l'étude sur le métabolisme dans les denrées animales, de l'essai au champ sur les résidus et des études sur la transformation.

4.2 Innocuité des résidus pour les consommateurs

Essais supervisés sur les résidus
Le profil d'emploi proposé du Success[MD] 480SC dans les pommeraies consiste en trois applications foliaires à pleine surface par saison, de chacune 87 g m.a./ha pour un total de 261 g m.a./ha par saison, avec un délai d'attente avant la récolte de 7 jours et des applications répétées à intervalles de 7 à 10 jours après l'application initiale. Conformément aux Lignes directrices sur les résidus chimiques (Directive d'homologation 98-02), un minimum de 12 essais est proposé pour l'établissement de LMR sur la pomme. Le demandeur d'homologation a présenté les résultats de 16 essais, dont 13 sont représentatifs de zones canadiennes d'essais au champ sur des cultures (zones 1, 5 et 11). Il n'a pas présenté de données pour la région de la vallée du Saint-Laurent (zone 5B) et pour la région de l'Atlantique (zone 1A).

La concentration des résidus combinés de spinosynes A et D sur ou dans les pommes traitées 5 fois séquentiellement, pour un total de 500 g m.a./ha par saison, s'est élevée à 0,089 ± 0,014 ppm (É.-T. moyen sur 64 échantillons). Toutes les études ont été réalisées à raison de 1 × la dose figurant sur l'étiquette américaine pour la pomme et à environ 2 × les BPA proposées au Canada. Même si les données sur les résidus ont été obtenues à des doses saisonnières maximales supérieures aux BPA proposées au Canada (c.-à-d. > 20 %, conformément à la DR98-02), des LMR de 0,1 ppm sont recommandées. Les chercheurs n'ont pas observé de différence significative entre les applications concentrées et les applications diluées de NAF-127. Le demandeur d'homologation a présenté des données complémentaires obtenues sur la tomate, l'épinard et la laitue montrant qu'il n'existe pas de différence sur le plan des résidus entre le NAF-127 et le NAF-85.

Baisse des résidus
Les données sur les résidus trouvés sur des pommes traitées au Spinosad comprennent une estimation portant sur les conséquences de faire varier le délai d'attente et sur l'importance du résidu (IR). Les études sur la baisse des résidus montrent que la concentration des résidus de Spinosad s'abaisse à 3 jours et à 7 jours post-traitement, sans baisse statistiquement significative au-delà de 7 jours.

Étude sur la transformation
Les chercheurs ont traité des pommes avec le Spinosad à raison de 2,5 kg m.a./ha par saison (~10 × dose saisonnière proposée au Canada). La transformation des pommes traitées a montré que les résidus totaux de spinosynes A et D étaient concentrés par un facteur de 5,3 × dans le marc de pommes humide. Aucune concentration de résidus n'a été mesurée dans le jus produit à partir de pommes traitées. Par conséquent, la LMR proposée de 0,1 ppm permet de tenir compte des résidus de spinosynes A et D dans le jus de pommes.

Estimation du risque d'intoxication par la voie alimentaire
Pour l'estimation du risque chronique d'intoxication par la voie alimentaire, la dose quotidienne potentielle (DQP) a été déterminée à partir des LMR proposées pour les denrées végétales et les denrées animales et de la version 7.6.2 adaptée pour le Canada du

modèle informatique d'évaluation de l'exposition par la voie alimentaire (Dietary Exposure Evaluation Model ou DEEM[md]). Cette estimation est fondée sur les résultats de la « Continuing Survey of Food Intakes by Individuals » de 1994-1998 (CFSII). La DQP, à l'inclusion de la concentration prévue dans l'environnement (CPE) de 0,01 ppm, correspond respectivement à 80, 60 et < 55 % de la dose quotidienne admissible (DQA = 0,009 mg/kg m.c. par jour) chez les enfants de 1 à 6 ans, ceux de 7 à 12 ans et le reste de la population à l'inclusion des nourrissons et des personnes âgées.

4.3 Innocuité des résidus pour les travailleurs

Il en a été question à la section 3.6.3.

4.4 LMR proposées et LMR existantes (au Canada et internationales)

4.4.1 Conformité aux LMR existantes au Canada

Comme il s'agit d'une nouvelle matière active, il n'existe pas de LMR.

4.4.2 LMR proposées au Canada

Il est proposé que les LMR suivantes soient établies suite au traitement des pommes au Spinosad : pommes (0,1 ppm), lait entier (0,1 ppm), viande et sous-produits de viande de bovidé, de mouton, de chèvre, de cheval et de porc (0,01 ppm), reins (0,03 ppm), foie (0,05 ppm), graisse de bovidé, de mouton, de chèvre, de cheval et de porc (0,3 ppm).

4.5 Proposition de LMR à l'importation

Aucune LMR n'a été demandée ou proposée.

4.6 LMR établies internationalement

Le Codex n'a pas établi de LMR pour les résidus de Spinosad dans les denrées végétales ou animales. L'EPA des É.-U. a établi les LMR (« tolerances ») suivantes : pomme (0,2 ppm), m.g. laitières (5,0 ppm), lait entier (0,5 ppm), viande (0,15 ppm), sous-produits de viande (1,0 ppm), graisse (3,5 ppm).

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

5.1 Propriétés physico-chimiques en relation avec l'environnement

La solubilité dans l'eau des facteurs A et D du Spinosad s'abaisse à mesure que le pH s'élève. Le facteur A est très soluble à soluble (90 et 6 mg/L à pH 5 et 9, respectivement), le facteur D est soluble à pratiquement insoluble (28,7 et 0,053 mg/L à pH 5 et 9, respectivement). Ils sont relativement non volatils (pression de vapeur 3.0×10^{-11} et $2,0 \times 10^{-11}$ kPa, respectivement). Les valeurs prises par la constante d'Henry ($9,2\times10^{-13}$ et $4,4\times10^{-10}$ atm m^3/mol, respectivement) témoignent du peu de potentiel de volatilisation à

partir de l'eau ou du sol humide. Les coefficients de partage octanol-eau (log K_{oe}) des facteurs A et D du Spinosad prennent les valeurs de 4,0 et de 4,5, respectivement, à pH 7, et de 5,2 et 5,2, respectivement, à pH 9. Ces valeurs sont indicatrices du potentiel de bioconcentration et de bioaccumulation dans les tissus d'organismes non ciblés. Les facteurs A et D (pK_a de 8,1 et de 7,9, respectivement) vont prédominer sous leur forme non dissociée aux pH ordinairement observés dans le milieu. L'absorption maximale du rayonnement ultraviolet et visible se fait à moins de 290 nm, mais il existe un pic moins important entre 323 et 340 nm. Par conséquent, la phototransformation peut constituer une voie de transformation du Spinosad dans l'environnement.

5.2 Sommaire du devenir et du comportement en milieu terrestre

5.2.1 Transformation abiotique

Voir à l'annexe III, tableaux 1 à 7.

À pH 5 et à pH 7, le Spinosad ne s'hydrolyse pas. À pH 9, sa demi-vie est comprise entre 200 et 259 jours. La demi-vie de la phototransformation sur le sol des facteurs A et D se chiffre à 82 et à 44 jours, respectivement. Par conséquent, ces processus de transformation ne sauraient constituer les principales voies de transformation de ces facteurs dans l'environnement terrestre.

5.2.2 Biotransformation

La biotransformation aérobie est l'une des voies majeures de transformations des facteurs A et D dans le sol. Ils ne seront pas persistants dans les sols où règnent des conditions aérobies à 25 °C (TD_{50} de 9 à 17 jours, TD_{50} étant le temps requis pour la dissipation à 50 % non de premier ordre). Ils seront modérément persistants à 20 °C (TD_{50} de 24 à 69 jours). Le facteur B et le facteur B de D sont les principaux produits de transformation décelés dans les études sur la biotransformation aérobie dans le sol. La demi-vie estimée allant de 100 à ≥ 200 jours, le facteur B et le facteur B de D sont plus persistants que les substances initiales correspondantes.

5.2.3 Mobilité

Les études sur l'adsorption-désorption montrent que les facteurs A et D et que le produit de transformation nommé facteur B seront peu mobiles à immobiles dans le sol et qu'ils ne seront pas entraînés par lessivage. Aucune corrélation n'a été établie entre l'adsorption et la teneur en matière organique du sol.

5.2.4 Dissipation et accumulation dans les conditions observées sur le terrain

Dans une plantation forestière ontarienne et dans une région forestière du Nouveau-Brunswick, les facteurs A et D n'étaient pas persistants. Le TD_{50} des facteurs A et D a pris les valeurs de 2 à 12 et de 3 à 6 jours, respectivement. Le Spinosad est donc classé avec les substances non persistantes dans la litière et les sols forestiers. Les

chercheurs ont décelé la présence du facteur B et du facteur B de D sur ces deux sites. Ces études indiquent que la persistance de ces produits de transformation devrait être semblable à celle des composés initiaux. Ceux-ci et les produits de transformation, soit les facteurs B et B de D, n'ont pas été décelés sous les 5 premiers cm du sol. Cela indique que ces composés ne seront pas lessivés dans le sol. Les résultats de laboratoire et ceux obtenus sur le terrain concordent bien en ce qui regarde la persistance et la mobilité.

5.3 Sommaire du comportement et du devenir dans les systèmes aquatiques

5.3.1 Transformation abiotique

Les facteurs A et D résistent à l'hydrolyse. L'un comme l'autre sont rapidement phototransformés en solution aqueuse tamponnée, la demi-vie étant de 1-2 jours. On considérerait que dans l'eau, ils ne seraient pas persistants, compte tenu de leur vitesse de phototransformation. L'isomère bêta du 13,14-dihydropseudoaglycone du facteur A était le seul produit important de transformation.

5.3.2 Biotransformation

En conditions anaérobies dans un système sédiments-eau, les facteurs A et D sont modérément persistants à persistants, la demi-vie dans le système total se chiffrant à 161 et à 250 jours, respectivement. Une partie importante de ces facteurs est passée de l'eau aux sédiments dans les 7 premiers jours. Dans des conditions aquatiques anaérobies, les produits de transformation se sont accumulés avec le temps. Les chercheurs ont déterminé que les principaux produits de transformation (total dans l'eau et les sédiments) du facteur A sont les composés 1 et 2 « inconnus » ainsi que le cétopseudoaglycone inverse (composé 814426). Ces produits de transformation se sont accumulés avec le temps et ils ont été décelés principalement dans les sédiments. Quant au facteur D, le composé 5 a été le seul produit de transformation décelé. Même si des données n'ont pas été présentées, on pense que les facteurs A et D ne seront pas biotransformés en conditions aquatiques aérobies. Par conséquent, la biotransformation dans les milieux aquatiques n'est pas une voie importante de transformation du Spinosad.

Dans une étude sur le terrain, dans un microcosme aquatique, le TD_{50} du Spinosad s'est chiffré à 2-3 jours. L'examen des résultats obtenus au laboratoire montre que la phototransformation est probablement la principale voie de dissipation. Les facteurs A et D ne seront pas persistants en eau peu profonde. Toutefois, l'atténuation de la lumière dans l'eau s'intensifiant avec la profondeur, il se peut que le Spinosad soit plus persistant en eau profonde et qu'il persiste dans les sédiments. Les études sur l'adsorption ayant montré que le facteur A se fixe aux particules du sol, le transport par écoulement de l'eau, en plus du ruissellement et de la dérive du nuage de pulvérisation, pourrait être une voie possible d'entrée du Spinosad dans les systèmes aquatiques.

5.4 Bioconcentration

Les chercheurs ont étudié la bioconcentration du Spinosad chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*). Les facteurs de bioconcentration à l'équilibre (FBE) applicables au facteur A du Spinosad dans le poisson entier, le tissu musculaire et les viscères ont pris les valeurs de 19, 6 et 19, respectivement. Pour le facteur D, ces valeurs sont de 110, 40 et 130, respectivement. Pour le poisson entier, la clairance est de moins d'une semaine. Par conséquent, le Spinosad risque peu de se concentrer dans les tissus de poisson.

5.5 Concentration prévue dans l'environnement (CPE)

5.5.1 Sol

En supposant une densité apparente de 1,5 g/cm^3, l'application à la dose maximale cumulée qui est proposée (soit 261 g m.a./ha, 222 g du facteur A, 39 g du facteur D) de Spinosad sur le sol nu et sans interception par le feuillage (3 applications successives à au moins 7 jours d'intervalle et compte tenu de la demi-vie de transformation sur le sol) et le mélange uniforme du sol jusqu'à 15 cm de profond, on évalue la CPE du Spinosad dans le sol à 0,105 mg m.a./kg sol en masse sèche.

5.5.2 Systèmes aquatiques

La concentration du Spinosad résultant de l'aspersion directe d'une lame d'eau de 30 cm à la dose maximale cumulée de 261 g m.a. totales/ha, s'élève à 0,087 mg m.a./L.

5.5.3 Végétation et autres sources alimentaires

La concentration du Spinosad sur la végétation a été estimée au moyen d'un nomogramme préparé par l'EPA des É.-U. Pour les calculs, les chercheurs ont pris la dose saisonnière maximale proposée de 261 g m.a. totales/ha. Ils ont aussi déterminé le facteur de conversion de la masse fraîche à la masse sèche. Le tableau 5 de l'annexe III donne la CPE dans le régime alimentaire typique des oiseaux et des petits mammifères sauvages exposés à la dose maximale et au nombre maximal de traitements.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

L'annexe III donne les résultats recherchés chez les espèces non ciblées.

6.1 Effets sur les organismes terrestres

En termes de toxicité aiguë et de toxicité à court terme par les aliments, le Spinosad est pratiquement sans effet toxique sur le colin de Virginie et le canard colvert. Il est pratiquement non toxique pour les mammifères en termes de toxicité aiguë. Chez le rat, la concentration sans effet observable (CSEO) à court et à long terme se chiffre à 50 mg m.a./kg m.s. d'aliments par jour. Chez le lombric et pour la reproduction chez le colin de

Virginie et le canard colvert, la toxicité aiguë du Spinosad est faible. Ce produit est très toxique pour l'abeille domestique ainsi que les prédateurs et les parasites (utiles).

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

En termes de toxicité aiguë, le Spinosad est légèrement toxique pour la daphnie, la crevette tigrée et la truite arc-en-ciel, et il est modérément toxique pour le crapet arlequin et le méné tête-de-boule. Il est très toxique pour l'huître. Il est toxique pour le moucheron et la daphnie et exerce une toxicité chronique sur la mysis. La CSEO sur les algues et les plantes vasculaires aquatiques varie entre 0,049 et 4,3 mg m.a./L.

6.3 Estimation des risques

6.3.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Au laboratoire, Le Spinosad ne s'hydrolyse pas. Cependant, les facteurs A et D ne sont pas persistants en eau peu profonde à cause de leur phototransformation. En eau plus profonde ou en eau trouble cependant, il peut persister dans l'eau. Il persiste dans les sédiments aquatiques. En conditions anaérobies, en milieu aqueux, les produits de transformation s'accumulent avec le temps. Deux produits de transformation importants, le facteur J et le cétopseudoaglycone inverse, ont été décelés dans les sédiments et ils peuvent persister dans des conditions anaérobies. Les facteurs A et D ne seront pas persistants ou le seront modérément dans les sols. Le Spinosad (facteurs A et D) et le produit de transformation appelé facteur B sont peu mobiles à immobiles dans le sol. Ils ne soulèvent aucun risque de transport par lessivage. Il existe un faible risque de bioconcentration du Spinosad dans les tissus de poisson.

6.3.2 Organismes terrestres

Le tableau 6 de l'annexe III décrit les risques pour les organismes terrestres. Le Spinosad n'est à la source d'aucun risque pour le colin de Virginie, le canard colvert et le lombric. Selon la CSEO estimée, il est à la source d'un risque modéré d'intoxication aiguë pour les mammifères. Selon les études sur le métabolisme dans les plantes, le Spinosad a une brève demi-vie sur les végétaux (au jour 7, environ 10 % du radiomarqueur appliqué) à cause de la phototransformation. Par conséquent, il n'est pas à l'origine de risques d'intoxication alimentaire à court ou à long terme pour les mammifères.

Le Spinosad est à l'origine d'un risque modéré à élevé pour l'abeille domestique et de risques faibles à modérés pour les prédateurs et les parasites (insectes utiles). Il est à l'origine d'un faible risque pour les plantes terrestres.

6.3.3 Organismes aquatiques

Le tableau 7 de l'annexe III décrit les risques pour les organismes aquatiques. Le Spinosad est à l'origine d'un faible risque de toxicité aiguë pour les invertébrés aquatiques et n'est à l'origine d'aucun risque pour le poisson sur le plan de la toxicité

chronique ou aiguë. Il n'est à l'origine d'aucun risque pour la lenticule ou encore *Selenastrum capricornutum* ou *Anabaena flos-aquae* (des algues), mais sera à l'origine de risque faibles pour l'algue *Skeletonema costatum*.

Toutefois, le Spinosad sera à l'origine de risques modérés de toxicité aiguë pour l'algue *Navicula pelliculosa* et de risques élevés de toxicité chronique des invertébrés aquatiques (moucheron et daphnie).

6.4 Atténuation des risques

Afin de protéger les organismes terrestres et aquatiques vulnérables non ciblés, il est possible de créer des zones tampon.

En milieu terrestre
Aucune zone tampon n'est requise pour les habitats terrestres non ciblés.

En milieu aquatique
Afin de protéger les organismes aquatiques non ciblés et vulnérables, des zones tampon sont requises entre la dernière bande traitée et la limite des habitats aquatiques. Afin de soustraire les organismes non ciblés et vulnérables aux effets nocifs du Spinosad, les zones tampon suivantes sont requises entre la dernière bande traitée et la limite des habitats aquatiques vulnérables comme les milieux humides, les étangs, les lacs et les cours d'eau : aucune zone tampon n'est requise pour le Conserve[MD] 480SC (pelouse et plantes d'ornement), une zone tampon de 2 m (commencement de la saison) ou de 1 m (tard dans la saison) pour le Success[MD] 480SC (vergers).

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Usages prévus

Dow AgroSciences Canada Inc. (DWE) de Calgary a présenté une demande d'homologation de deux préparations commerciales de catégorie commerciale portant les noms de marque Conserve[MD] 480SC et Success[MD] 480SC. Ces produits sont des formulations identiques et contiennent 480 g/L de la nouvelle matière active insecticide de qualité technique Spinosad.

L'utilisation du Conserve[MD] 480SC est également proposée sur la pelouse et les plantes d'ornement extérieures. L'étiquette revendique la suppression des organismes nuisibles suivants : chrysomèles (galéruque de l'orme et chrysomèle versicolore du saule), thryps des petits fruits, livrée (p. ex., livrée d'Amérique), larves de tenthrèdes, spongieuse et pyrale des prés. La dose proposée est de 52 à 208 mL de produit/ha (25-100 g Spinosad/ha) dans le cas de la galéruque de l'orme, de la chrysomèle versicolore du saule et de la livrée d'Amérique, de 104 à 208 mL de produit/ha (50-100 g Spinosad/ha) dans celui du thrips des petits fruits et des larves de tenthrèdes, de 52 à 104 mL de produit/ha

(25-50 g Spinosad/ha) dans celui de la spongieuse et de 73 à 208 mL de produit/ha (35-100 g Spinosad/ha) dans celui de la pyrale des prés, jusqu'à un maximum de 600 mL produit/ha par an.

L'utilisation du Success[MD] 480SC est proposée sur les pommiers pour la suppression des lieuses et des mineuses. La dose proposée est de 182 à 312 mL de produit/ha (87-150 g Spinosad/ha) dans le cas des lieuses et de 150 à 312 mL de produit/ha (72-150 g Spinosad/ha) dans celui des mineuses, jusqu'à un maximum de 600 mL produit/ha par an. Dans le premier cas, on ne doit pas procéder à plus de 3 applications par saison.

7.1.2 Mode d'action

Le Spinosad active de manière persistante les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (ACh). Comme l'ACh et le Spinosad agissent simultanément sur les récepteurs, il est probable qu'ils agissent sur des sites différents. Apparemment, cette situation serait unique chez les agonistes nicotiniques, qui entrent normalement en concurrence directe avec l'ACh pour les sites de combinaison (Salado *et al.*, 1997). Dans certaines conditions, le Spinosad agit aussi sur les récepteurs α-amino butyriques, mais l'apport de cet effet à l'activité insecticide n'a pas été évalué.

7.1.3 Cultures

Il est proposé d'utiliser le Success[MD] 480SC et le Conserve[MD] 480SC contre les organismes qui s'attaquent aux pommiers, aux plantes extérieures d'ornement et au gazon.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

USC 14 : Cultures terrestres de denrées vivrières (demande 1997-0777)

Tordeuse à bandes obliques
Le demandeur d'homologation a présenté les résultats de 15 études évaluant l'efficacité du Spinosad contre la tordeuse à bandes obliques sur les pommiers. Dans 13 de ces études, les chercheurs évaluaient l'efficacité du Spinosad contre la génération estivale de tordeuse à bandes obliques, dans les deux autres, ils évaluaient l'efficacité du Spinosad sur les populations hivernantes de tordeuse à bandes obliques.

Contre les larves de la génération estivale, les chercheurs ont procédé à 2 applications de Success[MD] 480SC à raison de 46,5-350 g Spinosad/ha, et ils ont abaissé de manière significative les populations de cette tordeuse dans les pommiers et réduit les dommages causés aux pommes par cet organisme nuisible. Une seule application effectuée en mai, à raison de 93 ou de 183 g Spinosad/ha (Success[MD] 480SC), a permis de supprimer les tordeuses hivernantes, mais une application en avril a donné des résultats moins concluants, présumément parce que les larves, qui étaient encore logées dans leur hibernaculum, étaient en partie protégées. L'efficacité du Success[MD] 480SC est égale ou

supérieure à celle de l'azinphos-méthyl, du chlorpyrifos, de la cyperméthrine, du phosmet et du tébufenozide.

Les données sur l'efficacité justifient l'homologation temporaire du Success[MD] 480SC appliqué à la lutte contre la tordeuse à bandes obliques à la faible dose proposée de 182 mL de produit/ha (87 g Spinosad/ha) jusqu'à un maximum de 546 mL de produit/ha (261 g Spinosad/ha). Pour une homologation complète, il faut des données fixant la plus faible dose efficace de Success[MD] 480SC pour la suppression des larves hivernantes et de la génération estivale des larves de tordeuse à bandes obliques

Mineuse marbrée
Au cours des étés de 1996 et de 1997, des chercheurs ont réalisé 3 études dans des pommeraies de l'Ontario afin de déterminer si une application unique de Success[MD] 480SC permettrait de supprimer la mineuse marbrée. Dans une étude, des chercheurs ont appliqué de 62 à 350 g Spinosad/ha pour combattre les larves qui se nourrissaient dans les tissus. Les résultats ont été mauvais. Dans les deux autres études, des chercheurs ont appliqué 46,5 à 350 g Spinosad/ha pour combattre les larves dans la sève. Les résultats ont aussi été mauvais. Les résultats obtenus ne permettent pas de justifier l'emploi du Success[MD] 480SC contre la mineuse marbrée.

USC 27 : Plantes extérieures d'ornement

Galéruque de l'orme
Le demandeur d'homologation a présenté les résultats de trois essais au champ comportant une application unique de Conserve[MD] 480SC (Spinosad 480 g/L) ou de formulations apparentées pour combattre les larves de galéruque de l'orme sur cette essence végétale. Une dose comprise entre 0,4 et 50 ppm de Spinosad a été appliquée, celle de 12 ppm assurant une excellente répression des larves dans toutes les études. Les doses inférieures ont parfois procuré de bons résultats, mais pas aussi réguliers que ceux obtenus à la dose de 12 ppm.

Le demandeur d'homologation a présenté suffisamment de données pour que soit justifiée l'homologation complète du Conserve[MD] 480SC utilisé à 12 ppm de Spinosad (25 mL produit/1000 L de volume pulvérisé) contre la galéruque de l'orme, jusqu'à un maximum de 200 mL produit/ha par an (96 g Spinosad/ha par an.)

Tenthrède
Le demandeur d'homologation a présenté six études portant sur l'efficacité du Spinosad contre les infestations de pins rouges, de pins d'Écosse ou d'épinettes noires par des tenthrèdes, au moyen d'une seule application. Dans 4 des 6 études, toutes les larves situées sur les branches traitées sont mortes en 2 semaines, la concentration du Spinosad pouvant ne pas dépasser 1,5 ppm. Dans l'une des autres études, la suppression obtenue a été supérieure à 80 % à 1,5, 12 et 50 ppm de Spinosad, mais pas à des concentrations inférieures. Dans la dernière, les chercheurs avaient obtenu une suppression totale après 1 semaine, peu importe la dose, mais une mauvaise efficacité après 2 semaines.

Les données sur l'efficacité justifient l'homologation complète du Conserve[MD] 480SC utilisé à 12 ppm de Spinosad (25 mL produit/1000 L de volume pulvérisé) contre la tenthrède jusqu'à un maximum de 200 mL produit/ha par an.

Spongieuse

Une seule application de Spinosad à 3+ ppm au bouleau ou au chêne blanc permet de lutter efficacement contre la spongieuse. Les résultats obtenus à une moindre dose (0,04-0,75 ppm) de Spinosad étaient plus équivoques. Ils étaient parfois bons, parfois plutôt mauvais. Sur le bouleau, les doses létales à 95 % (DL_{95}) sont de 7,41 et 2,0 ppm, à des expositions au Spinosad de 3 et de 7 jours, respectivement.

Ces données justifient l'homologation complète du Conserve[MD] 480SC utilisé à 12 ppm de Spinosad contre la spongieuse jusqu'à un maximum de 200 mL produit/ha par an.

Livrée d'Amérique

Quatre études estimant l'efficacité du Spinosad contre la livrée d'Amérique ont été remises pour examen à l'ARLA. Dans seulement deux de ces études les chercheurs ont-ils appliqué des pulvérisations contenant plus de 4 ppm de Spinosad. À 6, 12, 14 et 50 ppm, la suppression a été totale, et elle a été égale ou supérieure à celle de l'acéphate. À des doses inférieures, l'efficacité a été bonne dans une étude, variable dans une autre et mauvaise dans une dernière. À cause de l'incohérence des résultats aux faibles doses, le Conserve[MD] 480SC devrait être homologué contre la livrée d'Amérique à 12 ppm (25 mL produit/1000 L de volume pulvérisé) jusqu'à un maximum de 200 mL produit/ha par an.

Ces données justifient l'homologation complète du Conserve[MD] 480SC utilisé à 12 ppm de Spinosad contre la livrée d'Amérique jusqu'à un maximum de 200 mL produit/ha par an.

Thrips des petits fruits

Les six essais au champ associés à la demande initiale ont donné des résultats incohérents et l'efficacité a souvent été mauvaise. C'est pourquoi quatre autres essais au champ ont été réalisés, avec le Conserve[MD] 480SC (Spinosad à 480 g/L) ou des formulations apparentées pour lutter contre le thrips des petits fruits sur les plantes d'ornement. Ces essais ont été réalisés au Brésil et en Californie en 1998, et au Brésil en 1997. Les chercheurs ont estimé l'efficacité en comparant le nombre de thrips sur les fleurs ou les feuilles traitées au Spinosad à celui des thrips sur des fleurs ou des feuilles non traitées ou traitées avec un produit de référence commercial (acéphate, dichlorvos, endosulfan, imidaclopride).

Les résultats de ces essais additionnels indiquent que le Conserve[MD] 480SC est aussi efficace que le produits commerciaux de référence (acéphate, dichlorvos, endosulfan, imidaclopride) dans la lutte contre le thrips des petits fruits sur les plantes d'ornement. La dose de 25 ppm de Spinosad est plus efficace que celle de 12 ppm, et elle a la même efficacité que celles de 50 et de 100 ppm. Cela signifierait que la plus faible dose efficace se situerait autour de 25 ppm Spinosad.

Ces données justifient l'homologation complète du Conserve[MD] 480SC utilisé à 26 g m.a./1000 L (50 mL produit/1000 L) contre le thrips des petits fruits sur les plantes extérieures d'ornement. Un maximum de 3 applications par culture et par année est acceptable.

USC30 : Gazon en plaque

Pyrale des prés
Le demandeur d'homologation a présenté les résultats de quatre essais au champ du Conserve[MD] 480SC (Spinosad à 480 g/L) employé pour contrer les infestations de pyrale des prés. Aux doses de 6,3-89,9 g Spinosad/ha, la mortalité des larves est supérieure à 90 % sur le gazon en plaques traité. Aux doses de 6,3 et de 12,6 g Spinosad/ha, l'efficacité du produit décroît lorsque la densité des populations de pyrales des prés est élevée, tandis qu'elle est bonne pendant au moins 14 jours aux doses de 24,5 et de 49 g, peu importe la densité de population ou la saison (printemps, été, automne). Ces données justifient l'homologation complète du Conserve[MD] 480SC utilisé à 24,5-49 g Spinosad/ha (51-102 mL produit/ha) jusqu'à un maximum de 400 mL produit/ha par an.

7.1.5 Volume total de pulvérisation

Le volume de pulvérisation et le facteur de dilution sont fonction du site et il en a été question plus tôt dans le présent document.

7.2 Toxicité pour les plantes traitées (notamment les divers cultivars) ou sur les produits de ces plantes

Les chercheurs ne signalent de cas de phytotoxicité dans aucun des essais au champ sur les pommiers (feuillage et fruits). Voici les variétés qui ont servi aux essais : Rhode Island Green, Red Delicious, McIntosh, Empire, Ida Red, Paula Red, Yorking et Golden Delicious. Les traitements appliqués lors de ces essais comprenaient de 1 à 7 applications de Spinosad par saison à des doses comprises entre 5 et 350 g Spinosad/ha. Les chercheurs ne signalent pas d'effet phytotoxique nuisible subi par les arbres ou d'autres végétaux exposés à une ou plusieurs applications de Spinosad à 0,05-400 ppm pour lutter contre la tenthrède, le thrips des petits fruits, la livrée d'Amérique ou la spongieuse, ou encore par le gazon en plaques traité au Spinosad à 1-90 g m.a./ha contre la pyrale des prés. Le demandeur d'homologation a adjoint à sa demande le sommaire des résultats de 112 études sur la tolérance des cultures effectuées aux É.-U. sur des plantes d'ornement et sur le gazon en plaques. Ces études ne font état d'aucun effet phytotoxique nuisible.

7.3 Observations relatives à des effets secondaires non souhaités ou imprévus, p. ex., sur des organismes utiles et d'autres organismes non visés, des cultures subséquentes, d'autres végétaux, des parties de plantes traitées servant à la propagation (p. ex., semences, boutures, stolons)

7.3.1 Effets sur les cultures subséquentes

7.3.2 Effets sur des cultures contiguës

7.4 Considérations d'ordre économique

7.5 Pérennité

7.5.1 Recensement des solutions de remplacement

Le nombre et le type de pesticides de substitution diffèrent selon l'espèce animale combattue au moyen du Success[MD] 480SC et du Conserve[MD] 480SC. Le tableau 7.5.1 donne une liste pas nécessairement exhaustive des principales matières actives insecticides présentement employées contre les organismes nuisibles cités.

Tableau 7.5.1 Insecticides de substitution

Organisme nuisible	Matières actives de substitution
Tordeuse à bandes obliques	Organophosphorés (azinphos-méthyl, phosmet), carbamates (méthomyl), *Bacillus thuringiensis*, régulateurs de la croissance des insectes (tébufénozide), pyréthroïdes synthétiques (cyperméthrine, deltaméthrine)
Mineuse marbrée	Organophosphorés (diazinon, phosmet), carbamates (carbaryle, méthomyl), pyréthroïdes synthétiques (cyperméthrine, deltaméthrine), chloronicotinyle (imidaclopride)
Chrysomèle	Organophosphorés (acéphate), carbamates (carbaryl)
Tenthrède	Organophosphorés (acéphate, malathion), carbamates (carbaryl), pyréthroïdes synthétiques (perméthrine)
Spongieuse	Organophosphorés (acéphate, chlorpyrifos, phosmet), carbamates (carbaryl), *Bacillus thuringiensis*, pyréthroïdes synthétiques (perméthrine, deltaméthrine)
Livrée d'Amérique	Organophosphorés (acéphate, chlorpyrifos, phosmet), carbamates (carbaryl), pyréthroïdes synthétiques (D-phénothrine, D-trans-alléthrine, perméthrine)
Thrips des petits fruits	Organophosphorés (azinphos-méthyl, chlorpyrifos, diazinon, malathion), carbamates (carbaryl), pyréthroïdes synthétiques (perméthrine, pyréthrines)
Pyrale des prés	Organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon), carbamates (carbaryl)

7.5.1.1 Pratiques non chimiques de lutte antiparasitaire

7.5.1.2 Pratiques chimiques de lutte antiparasitaire

Les étiquettes proposées pour le Success[MD] 480SC et le Conserve[MD] 480SC mentionnent que les doses de 52-312 mL du produit (25-150 g Spinosad/ha) n'affectent pas de manière importante les organismes utiles (parasites et prédateurs), notamment la coccinelle, la chrysope, les acariens prédateurs, les géocorinées, les nabidées, les réduves, les punaises anthocorides, *Stethorus* et les araignées.

7.5.2 Contribution à l'atténuation des risques

Le Spinosad pourrait se substituer aux insecticides organophosphorés dans la lutte contre la tordeuse à bandes obliques, les larves de l'altise, la chrysomèle, la tenthrède, la spongieuse, la livrée, la pyrale des prés et le thrips des petits fruits. Les insecticides organophosphorés sont réévalués en priorité par l'ARLA et par l'EPA des É.-U.

7.5.3 Renseignements sur l'incidence observée ou possible de l'acquisition de la résistance

Le Spinosad appartient à une nouvelle classe de produits et il présente un mode d'action inédit, différent de celui de tout autre insecticide présentement commercialisé. Il active en permanence les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (ACh). Comme l'ACh et le Spinosad agissent simultanément sur les récepteurs, il est probable qu'ils agissent sur des sites différents. Apparemment, cette situation serait unique chez les agonistes nicotiniques (p. ex., l'imidaclopride et le thiaméthoxame).

Le demandeur d'homologation affirme qu'il n'existe aucun rapport connu faisant mention d'une résistance croisée faisant intervenir le Spinosad et d'autres produits ayant un mode d'action chimique différent. À cause de la nouveauté de son approche chimique, le Spinosad peut constituer un bon moyen à utiliser en séquence avec d'autres produits ayant un mode d'action chimique différent pour contrer l'acquisition de la résistance chez les insectes. Afin de ralentir le plus possible ce phénomène chez la tordeuse à bandes obliques, on limite à trois le nombre d'applications de Success[MD] 480SC. L'étiquette recommande en outre que la décision d'application de Spinosad contre les organismes qui s'attaquent aux pommiers et aux plantes d'ornement soit fondée sur la surveillance des organismes nuisibles, sur l'intégration de pratiques agricoles et biologiques de lutte contre ces organismes, sur l'emploi par alternance de classes d'insecticides sur les générations qui se suivent, et sur le choix du stade évolutif le plus susceptible, comme stratégies d'atténuation de l'acquisition de la résistance au Spinosad.

Conformément à la directive d'homologation DIR99-06, Mesures volontaires d'étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides, les énoncés suivants devraient figurer sur l'étiquette des préparations commerciales.

Recommandations relatives à la gestion de la résistance
Pour traiter du problème de l'acquisition de la résistance, veuillez noter que le Success[MD] 480SC et le Conserve[MD] 480SC contiennent un insecticide du groupe 5. Toute population d'insectes peut abriter des insectes naturellement résistants à ces produits et à d'autres insecticides de ce groupe. Les résistants peuvent éventuellement finir par prédominer dans la population si ces insecticides sont utilisés de façon répétitive dans les mêmes champs. Il peut exister d'autres mécanismes de la résistance qui ne sont pas associés au site d'action, mais qui sont spécifiques à des composés chimiques déterminés, comme l'élévation du métabolisme. Des stratégies appropriées de gestion de l'acquisition de la résistance doivent être appliquées.

Afin de retarder l'apparition de la résistance,

- dans la mesure du possible, utiliser par alternance le Success[MD] 480SC (Conserve[MD] 480SC) et différents groupes d'insecticides qui sont efficaces contre les mêmes organismes nuisibles dans un champ;

- employer des mélanges en cuve avec d'autres insecticides appartenant à un groupe différent lorsque c'est permis de le faire;

- l'emploi d'insecticides doit se fonder sur un programme de lutte antiparasitaire intégrée (LAI) comprenant la surveillance sur le terrain et la tenue de dossiers, et on doit faire place à des pratiques agricoles, biologiques ou à d'autres pratiques chimiques;

- surveiller les populations d'organismes nuisibles traitées en vue de l'acquisition de la résistance;

- s'adresser au spécialiste sur le terrain ou à un conseiller agréé pour toute autre recommandation relative à la gestion de la résistance aux pesticides ou encore à la LAI sur le site et contre les organismes nuisibles à traiter spécifiquement;

- Pour plus d'information ou pour signaler des cas possibles de résistance, s'adresser à (nom du représentant de la compagnie) au (numéro sans frais) ou à (adresse Internet).

7.6 Conclusions

Le demandeur d'homologation a présenté des données adéquates sur l'efficacité et sur la valeur du produit, qui confirment les allégations de suppression de la tordeuse à bandes obliques sur les pommiers, la chrysomèle, la diprion, la spongieuse, la livrée, la pyrale des prés et le thrips des petits fruits sur les plantes d'ornement extérieures et le gazon en plaques.

Il n'a pas présenté de données suffisantes pour confirmer les allégations de suppression de la mineuse marbrée.

8.0 Conclusions générales

8.1 Chimie

Les données sur la chimie de la matière active Spinosad contenue dans les préparations commerciales Success[MD] 480SC et Conserve[MD] 480SC sont complètes. La MAQT a été complètement caractérisée et la validité des spécifications relatives à la MAQT et à ses impuretés a été confirmée par l'analyse de 5 lots de production au moyen de méthodes déterminées et validées d'analyse.

8.2 Toxicologie

Le Spinosad de qualité technique est absorbé rapidement, complètement métabolisé et éliminé rapidement. On considère qu'il est à l'origine de peu de toxicité aiguë par les voies orale, cutanée ou respiratoires. Il n'est pas irritant pour la peau et très peu pour les yeux du lapin.

On ne considère pas que le Spinosad est neurotoxique, génotoxique, oncogène ou tératogène. Dans les études à long terme et à des doses élevées, il semble exercer des effets sur le système reproducteur. La sensibilité des organes atteints n'est pas parfaitement uniforme d'une espèce à l'autre. Les organes suivants sont principalement ceux qui sont atteints : thyroïde (rat, cellules épithéliales vésiculaires; chien, cellules parafolliculaires), reins, organes lymphoïdes (rate et ganglions lymphatiques), foie (rat et chien), moelle osseuse, organes de la reproduction (ovaires - souris, testicules - chien et rat, utérus - rat et souris, vagin - rat et souris, épididyme et prostate - rat).

La DQA correspondant à l'exposition par la voie alimentaire aux résidus sur ou dans les aliments est fondée sur les résultats d'une étude de 1 an sur le chien. On juge nécessaire d'appliquer un facteur additionnel de sécurité de 3× (en plus du facteur de sécurité usuel de 100 afin de tenir compte des variations inter- et intraspécifiques) à cause des préoccupations liées à la forte pente de la courbe dose-réponse, à la gravité des effets observés dans l'étude sur la reproduction couvrant plusieurs générations chez le rat, ainsi que des effets sur les tissus thyroïdiens, lymphoïdes et hématopoïétiques chez plusieurs espèces (souris, rat, chien). La DQA recommandée pour le Spinosad se chiffre à 0,009 mg/kg m.c par jour.

8.3 Exposition professionnelle

On a pu déterminer des marges d'exposition adéquates pour les personnes qui s'occupent du mélange, du transvasement et de l'application du Spinosad, peu importe les applications considérées, pour les personnes exposées occasionnellement qui viennent en contact avec les plantes d'ornement ou le gazon traités, pour les travailleurs qui pratiquent l'éclaircissage à la main, l'élagage estival ou la récolte des pommes (14 jours après un traitement), et pour celles qui pratiquent le désherbage à la main, la transplantation ou la récolte du gazon en plaques (2 jours après un traitement), et pour

celles qui pratiquent l'élagage des plantes d'ornement extérieures (le jour de l'application).

Compte tenu de ces résultats, on arrive à la conclusion que l'application du Spinosad aux plantes d'ornement, au gazon en plaques et aux pommiers expose les personnes à un risque acceptable pourvu que les étiquettes soient modifiées de manière à mentionner un délai avant le retour au champ de 14 jours pour l'éclaircissage à la main, l'élagage estival ou la récolte des pommes et de 2 jours pour le désherbage à la main, la transplantation ou la récolte du gazon en plaques.

Il faut procéder à d'autres études pour raffiner les estimations de l'exposition subséquente à l'application du produit sur les pommes.

8.4 Résidus

Les études sur le métabolisme dans la pomme permettent de bien saisir qualitativement la nature des résidus. Le Spinosad (spinosynes A et D) a été le principal résidu marqué au ^{14}C à être décelé dans des échantillons de feuilles et de fruits de pommier récoltés tôt (p. ex., 0-3 jours après le traitement). La spinosyne B, la N-déméthylspinosyne D, la spinosyne K et la N-formylspinosyne B sont des métabolites mineurs qui ont aussi été identifiés dans les échantillons.

Dans les échantillons prélevés subséquemment, la concentration des résidus des spinosynes A et D s'est substantiellement abaissée. Cette baisse s'est accompagnée d'une hausse différentielle de résidus porteurs de ^{14}C non extractibles et polaires. Un profond fractionnement et la caractérisation de ces résidus dans des échantillons sélectionnés du produit agricole brut (PAB) révèlent que la majeure partie des fractions radioactives se décompose en résidus à plusieurs constituants de faible masse moléculaire qui sont subséquemment incorporés dans des constituants naturels des végétaux. Le demandeur d'homologation a présenté des données pour montrer que la photolyse sur le feuillage intervient dans la décomposition initiale des composés parents. La voie métabolique proposée comprend la conversion du Spinosad en métabolites par suite de modifications subies dans la partie forosamine de la molécule, comme la spinosyne B et la N-déméthylspinosyne D. Les parties rhamnose et macrolide sont subséquemment modifiées de manière à former des résidus non extractibles et polaires.

Les études évaluées sur le métabolisme chez la chèvre permettent de bien saisir qualitativement la nature des résidus chez les ruminants. Ces études montrent que les résidus de spinosynes A et D se concentrent dans les tissus et dans le lait, un transfert plus marqué s'opérant vers les graisses et le foie. Les spinosynes A et D sont les principaux résidus porteurs de ^{14}C identifiés dans les tissus (tissu adipeux, muscle, reins, foie) et dans le lait.

Aucune étude sur le métabolisme du Spinosad chez la volaille n'est requise parce que la volaille ne se nourrit pas de denrées associées aux utilisations proposées de ce produit sur le pommier.

Les études sur la stabilité à l'entreposage dans la pomme et le jus de pomme sont adéquates. Les résultats montrent que les résidus dopés de la spinosyne A, D, B, et K- et N-déméthylspinosyne D sont relativement stables pendant 6 mois dans ou sur la pomme et pendant 3 mois dans le jus de pommes. Ces résultats confirment la stabilité à l'entreposage et la durée des échantillons provenant des études au champ et des études sur la transformation qui ont été présentées.

Les études sur la stabilité à l'entreposage dans des denrées animales sont adéquates. Les résidus de la spinosyne A ou D et B- et N-déméthylspinosyne D sont stables dans le lait congelé jusqu'à 136 jours (4,5 mois). Les résidus radioactifs de ces mêmes spinosynes sont aussi stables dans le lait, les graisses, les reins, le foie et les muscles pendant au moins 1,6 an d'entreposage à l'état congelé. Les données présentées sur l'entreposage confirment la stabilité à l'entreposage et la durée des échantillons provenant des études sur l'alimentation du bétail qui ont été présentées.

Les méthodes GRM 95.05 et GRM 94.22 de CLHP répondent aux besoins en termes d'analyse pour le respect de la réglementation et la cueillette de données sur les résidus de spinosynes A, D, K, et B- et N-déméthylspinosyne D sur ou dans les pommes et leurs produits de transformation. Des données adéquates et d'origine indépendante sur la validation des méthodes et sur la récupération à partir de ces méthodes ont été présentées. La méthode GRM 95.03 de CLHP est adéquate aux fins de la cueillette de données sur les résidus des spinosynes A, D, K, et B- et N-déméthylspinosyne D dans les denrées animales. Des données adéquates et d'origine indépendante sur la validation des méthodes et sur la récupération à partir de ces méthodes ont été présentées. La méthode a été radiovalidée et semble convenir à titre de méthode d'analyse aux fins du respect de la réglementation.

Le demandeur d'homologation a présenté une description de la méthode GRM 95.14 d'immunoessais et des données de validation, une méthode de détermination des résidus totaux apparentés aux spinosynes dans le lait et dans le tissu musculaire, le foie et les reins du bétail. Il a présenté des données adéquates de validation pour la spinosyne A.

Il a présenté des données relatives aux essais sur les spinosynes A et D au moyen de méthodes d'analyse des résidus multiples, données montrant que ces spinosynes ne se prêtent pas à une quantification avec ces méthodes.

Le profil d'emploi du Success[MD] 480SC proposé au Canada dans les pommeraies consiste en trois applications foliaires à pleine surface par saison, de chacune 87 g m.a./ha pour un total de 261 g m.a./ha par saison, avec un délai d'attente avant la récolte de 7 jours et des applications répétées à intervalles de 7 à 10 jours après l'application initiale. Conformément aux Lignes directrices sur les résidus chimiques (Directive d'homologation 98-02), un minimum de 12 essais est proposé pour l'établissement de LMR sur la pomme. Le demandeur d'homologation a présenté les résultats de 16 essais, dont 13 sont représentatifs de zones canadiennes d'essais au champ sur des cultures (zones 1, 5 et 11). Il n'a pas présenté de données pour la région de la vallée du Saint-Laurent (zone 5B) et pour la région de l'Atlantique (zone 1A).

La concentration des résidus combinés de spinosynes A et D sur ou dans les pommes traitées 5 fois séquentiellement, pour un total de 500 g m.a./ha par saison, s'est élevée à 0,089 ± 0,014 ppm (É.-T. moyen sur 64 échantillons). Toutes les études ont été réalisées à raison de 1 × la dose figurant sur l'étiquette américaine pour la pomme et à environ 2 × les BPA proposées au Canada. Même si les données sur les résidus ont été obtenues à des doses saisonnières maximales supérieures aux BPA proposées au Canada (c.-à-d. > 20 %, conformément à la DR98-02), des LMR de 0,1 ppm sont recommandées.

Les études sur la baisse des résidus montrent que la concentration des résidus de Spinosad s'abaisse à 3 jours et à 7 jours post-traitement, sans baisse statistiquement significative au-delà de 7 jours. Ces résultats confirment la validité de la restriction sur l'étiquette d'un délai de 7 jours avant la récolte.

Les données présentées sur la transformation des pommes sont adéquates. Elles montrent que les résidus totaux de spinosynes A et D sont concentrés par un facteur de 5,3 × dans le marc de pommes humide. Aucune concentration de résidus n'a été mesurée dans le jus produit à partir de pommes traitées.

Les données présentées sur l'alimentation des vaches laitières sont adéquates. Elles montrent que des LMR du Spinosad sont requises pour le lait et les graisses, la viande et les sous-produits de viande de bovidé, de mouton, de chèvre, de cheval et de porc. À l'examen des résultats disponibles des essais au champ sur les résidus sur les pommes cueillies 7 jours après un traitement à la dose saisonnière maximale proposée, on estime à 0,089 ppm la concentration moyenne de résidus. Par conséquent, on estime à 0,47 ppm le maximum des résidus totaux de spinosynes A et D qu'on peut s'attendre à trouver dans le marc humide de pommes. Des résidus en quantité décelable de Spinosad ont été trouvés dans le lait, les graisses, les reins et le foie de bétail à qui les chercheurs avaient administré du Spinosad à 1 ppm dans les aliments (~2× le fardeau alimentaire prévu) pendant 28 jours. Aucune denrée susceptible d'être donnée à la volaille n'est évoquée dans cette demande. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de présenter des données sur l'importance des résidus de spinosyne dans les produits de la volaille.

Il est proposé que les LMR suivantes soient établies suite au traitement des pommes au Spinosad : pommes (0,1 ppm), lait entier (0,1 ppm), viande et sous-produits de viande de bovidé, de mouton, de chèvre, de cheval et de porc (0,01 ppm), reins (0,03 ppm), foie (0,05 ppm), graisse de bovidé, de mouton, de chèvre, de cheval et de porc (0,3 ppm).

Pour l'estimation du risque chronique d'intoxication par la voie alimentaire, la dose quotidienne potentielle (DQP) a été déterminée à partir des LMR proposées pour les denrées végétales et les denrées animales et de la version 7.6.2 adaptée pour le Canada du DEEM^{md}. Cette estimation est fondée sur les résultats de la « Continuing Survey of Food Intakes by Individuals » de 1994-1998 (CFSII). La DQP, à l'inclusion de la concentration prévue dans l'environnement (CPE) de 0,01 ppm, correspond respectivement à 80, 60 et < 55 % de la dose quotidienne admissible (DQA = 0,009 mg/kg m.c. par jour) chez les enfants de 1 à 6 ans, ceux de 7 à 12 ans et le reste de la population à l'inclusion des nourrissons et des personnes âgées.

8.5 Estimation environnementale

Le Spinosad n'est pas persistant en eau peu profonde à cause de sa phototransformation. Il persiste dans les sédiments aquatiques. Les produits de transformation importants, le facteur J et le cétopseudoaglycone inverse, peuvent persister dans des conditions anaérobies dans les sédiments. Le Spinosad soulève peu de risques de transport par lessivage jusqu'à l'eau souterraine et risque peu de se concentrer dans les tissus de poisson.

Il n'est à la source d'aucun risque pour le colin de Virginie, le canard colvert, le lombric, le poisson, la lenticule et les algues *S. capricornutum* et *A. flos-aquae*. Il ne constitue pas un risque d'intoxication alimentaire à court ou à long terme pour les mammifères, mais il est à la source d'un risque modéré d'intoxication aiguë par voie orale pour ceux-ci. Il existe un risque élevé pour le moucheron *Chironomus riparius*, qui vit dans les sédiments, un risque modéré à élevé pour l'abeille domestique et un risque faible à modéré pour les algues *S. costatum et N. pelliculosa*, respectivement. Il existe un faible risque de toxicité aiguë pour les invertébrés aquatiques. La création de zones tampons autour des environnements aquatiques permettra d'atténuer les risques encourus par les espèces aquatiques.

8.6 Estimation de la valeur

Le demandeur d'homologation a présenté des données adéquates sur l'efficacité et sur la valeur du produit, qui confirment les allégations sur l'étiquette selon lesquelles le produit est efficace contre la tordeuse à bandes obliques sur les pommiers, la tenthrède, la spongieuse, la livrée, la pyrale des prés et le thrips des petits fruits sur les plantes d'ornement extérieures et le gazon en plaques.

Il n'a pas présenté de données suffisantes pour confirmer les allégations de suppression de la mineuse marbrée.

8.7 Considérations liées à la politique de gestion des substances toxiques

Dans le cadre de l'examen de la MAQT Spinosad et des préparations commerciales Success[MD] 480SC et Conserve[MD] 480SC, l'ARLA a tenu compte de l'incidence de la PGST et de la directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*. Elle est parvenue aux conclusions suivantes :

Les facteurs A et D du Spinosad ne répondent pas aux critères de la PGST sur la persistance. Considérant la phototransformation, leur demi-vie dans l'eau est de 2 à 3 jours. Elle prend des valeurs inférieures aux valeurs seuil de la voie 1 de la PGST pour la persistance dans l'eau (≥ 182 jours). La demi-vie du Spinosad dans le sol (9-69 jours) prend des valeurs inférieures aux valeurs seuil de la voie 1 de la PGST pour la persistance dans le sol (≥ 182 jours). Les chercheurs n'ont pas déterminé de demi-vie dans les sédiments, cependant ils ont calculé des demi-vies de 161 et de 250 jours dans un

système eau-sédiments. Ces valeurs sont inférieures à la valeur seuil de la voie 1 de la PGST pour la persistance dans les sédiments (≥ 365 jours). Aucune valeur de demi-vie n'a été présentée pour la persistance dans l'atmosphère, mais le Spinosad n'est pas volatil à partir de l'eau ou de surfaces humides. Par conséquent, il n'a pas été nécessaire de procéder à une étude sur la phototransformation dans l'air.

Le coefficient de partage octanol-eau (log K_{oe}) des facteurs A et D du Spinosad s'élève à 4.0 et 4,5, respectivement, à pH 7 ainsi que 5,2 et 5,2, respectivement, à pH 9. À pH 9, ce coefficient prend une valeur supérieure à la valeur-seuil de la PGST, soit ≥ 5,0. Cependant, le facteur de bioconcentration à l'équilibre de ces deux facteurs chez la truite arc-en-ciel (6-19 et 40-130, respectivement) prend une valeur inférieure à la valeur-seuil de la PGST, soit ≥ 5000.

Le Spinosad (facteurs A et D) ne répond pas aux critères qualifiant une substance de la liste de la voie 1 de la PGST.

Selon le profil d'élution obtenu lors de l'analyse par CLHP en phase inverse dans les études sur le devenir dans le milieu, on estime que le K_{oe} des produits de transformation prend une valeur inférieure à celle des substances initiales, soit le facteur A et le facteur D. Par conséquent, les produits de transformation ne répondent pas aux critères qualifiant une substance de la liste de la voie 1 de la PGST.

Le Spinosad ne contient pas de sous-produits ou de microcontaminants répondant aux critères de la voie 1 de la PGST. Il ne devrait pas exister d'impuretés d'importance toxicologique dans les matières premières et il ne devrait pas s'en former en cours d'obtention du produit.

La formulation ne contient aucun produit de formulation répondant aux critères de la voie 1 de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

La matière active Spinosad et ses préparations commerciales, l'insecticide Success[md] 480SC Naturalyte et l'insecticide Conserve[md] 480SC Naturalyte, pour la lutte contre les organismes nuisibles des pommiers, des plantes ornementales d'extérieur et des gazons, ont été homologuées pour une durée limitée en vertu de l'article 17 du Règlement sur les produits antiparasitaires, aux conditions suivantes :

- des études additionnelles sont requises pour raffiner l'évaluation de l'exposition après le traitement;
- des études additionnelles sur l'efficacité sont requises pour déterminer la plus faible dose efficace pour lutter contre les larves hivernantes et de la génération estivale de la tordeuse à bandes obliques sur les pommiers;
- des études additionnelles sur les résidus doivent être réalisées sur les pommiers à la dose maximale par saison approuvée au Canada, ou près de cette dose.

Liste des abréviations

Ach	acétylcholine
ADN	acide désoxyribonucléique
A/G	rapport albumine/globaline
AUS	azote uréique sanguin
BDEMP	Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
CAS	« Chemical Abstracts Service »
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CENO	concentration d'effets nocifs observables
CFSII	« Continuing Survey of Food Intakes by Individuals »
CL-SM	chromatographie liquide-spectrométrie de masse
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CL_{95}	concentration létale à 95 %
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
C_{max}	concentration maximale
CMM	cote maximale moyenne (à 24, 48 et 72 h)
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSENO	concentration sans effet nocif observable
DA	dose administrée
DAR	dose aiguë de référence
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMT	dose maximale tolérée
DQA	dose quotidienne admissible
DQP	dose quotidienne potentielle
EPA	« Environmental Protection Agency (É.-U.) »
F_0	génération parentale
F_1	première génération de descendants
F_2	deuxième génération de descendants
FS	facteur de sécurité
GENEEC	« Generic Expected Environmental Concentration »
GGT	gamma-glutamyl-transférase
HCT	hématocrite
H0GB	hémoglobine
IIR	indice d'irritation primaire
IR	importance du résidu
K_{co}	coefficient d'adsorption
K_{oe}	coefficient de partage octanol-eau
LAI	lutte antiparasitaire intégrée
LMR	limites maximales de résidus
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active
m.c.	masse corporelle
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
NZB	Néo-Zelandais blanc

P_1	première génération parentale
PA	phosphatase alcaline
PAB	produit agricule brut
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PSV	premiers stades de vie
RA	risque admissible
RP	résidus préoccupants
RRT	résidus radioactifs totaux
SGOT	sérum glutamo-oxalacétique transaminase
SGPT	sérum glutamopyruvique transaminase
T_4	thyroxine
TCMH	teneur corpasculaire moyenne en hémoglobine
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
TD_{90}	temps de dissipation à 90 %
TG	cellules Tg
TGI	tractus gastro-intestinal
TGO	transaminase glutamique-oxalo-acétique
$t_{½}$	période d'excrétion
UICPA	Union internationale de chimie pure et appliquée
VGM	Volume globulaire moyen
VLI	Validation par un laboratoire indépendant
λ_{max}	absorption maximale

Annexe I Sommaire toxicologique

Métabolisme

Le Spinosad de qualité technique (XDE-105) comporte deux composantes, les facteurs A et D, dans un rapport de 5 à 1. Des études toxicocinétiques ont été réalisées avec ces deux constituants.

Facteur A

- absorption rapide de ~70-80 %; concentration sanguine max. atteinte 1 h après l'administration d'une dose faible unique ou répétée (10 mg/kg m.c.) chez les sujets des deux sexes, ou 2 h et 6 h après celle de la dose élevée (100,0 mg/kg m.c.) chez les ♂♂ et les ♀♀, respectivement.
- pas de différence significative entre les sujets des deux sexes (doses de 10 ou 100, ou encore dose répétée de 10 mg/kg m.c.)

Facteur D

- absorption de ~60 % de la dose administrée (100,0 mg/kg m.c. uniquement)

Excrétion

Facteur A

- faible dose : ~68-80 % de la DA excrétée en 24 h et > 91 % en 7 jours
- dose élevée : ~68 % de la DA excrétée en 24 h et > 91 % en 7 jours
- élimination dans les fèces (~82-87 % activité fécale éliminée en 7 jours), 7-10 % dans l'urine et < 0,6 % (faible) à 3 % (élevée) restant dans les tissus
- ~20 % (facteur A) de la dose éliminé dans les fèces sans avoir été absorbé
- pas de diff. signif. entre les sexes, les doses ou la durée sur le plan du bilan de masse
- période d'excrétion à forte dose $t_{½}$ α = 13,64 h chez les ♂♂, 28,74 h chez les ♀♀; à faibles doses uniques ou multiples, 9 h chez les ♂♂, 10 h chez les ♀♀

Facteur D

- 35 % (facteur D) de la dose éliminé dans les fèces sans avoir été absorbé
- fèces : principale voie d'élimination : 84-92 % DA; la bile contient ~36 % radioactivité
- urine : 3-5 %
- élimination biphasique : les données révèlent une concentration lipidique

Distribution

Facteur A

- vaste distrib. dans les tissus en 6-12 h; les conc. les plus élevées trouvées dans le foie, les reins, les surrénales, les poumons, la thyroïde, les gangl. lymphatiques, les graisses et le TGI
- ~21 % de la DA trouvé dans les tissus et la carcasse après 24 h; < 3 % marqueur isotopique trouvé dans les tissus 168 h après l'administ. dose unique élevée; < 0,6 % après celle faible dose (unique ou répétée)

Facteur D

- administ. dose élevée seulement, vaste distrib.; < 1,0 % restant dans les tissus et la carcasse 168 h après l'administ. de la dose
- conc. tissulaire inférieure à celle du facteur A; non quantifiable dans la thyroïde

Métabolites

- XDE-105 inchangé et sa forme O-déméthylée (facteurs A et D); conjugaison avec le glutathion du composé initial et des facteurs A et D inchangé et O-déméthylés
- pas différence observée entre les sexes
- présence du conjugué de XDE-105 (facteurs A et D) et du conjugué de XDE-105 O-déméthylé (facteur A) et de cystéine signalée dans les fèces et peut-être attribuée à l'action métabolique de la microflore intestinale, les conjugués de cystéine n'étant pas décelés dans l'urine ou dans la bile

Comparaison globale des facteurs A et D

- l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du ^{14}C-XDE-105 des facteurs A et D sont similaires; absorption à peine inférieure du facteur D (60 % contre 70 % pour le facteur A)

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Études sur la toxicité aiguë			
Orale	Rat, Fischer 344; 5000 mg/kg Souris, CD-1; 6000 mg/kg	Rat: CL_{50} > 5000 mg/kg (♀♀) Souris: CL_{50} > 6000 mg/kg (♂♂/♀♀)	4 rats ♂♂ et 1 rat ♀ sont morts; 1 souris par sexe est morte; pas une étude de réf. cependant, le XDE-105 est de **faible toxicité aiguë** pour la souris
Orale	Rat, Fischer 344; 2000 mg/kg; 5 par sexe	CL_{50} > 2000 mg/kg (♂♂/♀♀)	pas de morts observées; les signes cliniques jusqu'à 4 jours comprennent un toilettage négligé et l'hypoactivité **faible toxicité aiguë**
Cutanée	Lapin, NZB; 5 par sexe	CL_{50} > 2000 mg/kg (♂♂/♀♀)	Pas de signes cliniques ou de mortalité observés; **faible toxicité aiguë**
Inhalation (4 h; nez seulement)	Rat, Fischer 344; 10 par sexe et par groupe; 0,90 et 5,18 mg/L	CL_{50} (4 h) > 5,18 mg/L	Deux morts (1 ♀ à 0,9, 1 ♀ à 5,18 mg/L); les signes cliniques comprennent un toilettage négligé et le syndrome des larmes de sang **faible toxicité aiguë**
Irritation des yeux	Lapin, NZB; dose 0,1 g; non lavé, 3 par sexe	Cote maximale moyenne (CMM) = 6,0/110	**Très peu irritant**; irritation conjonctivale légère à modérée après 1 h; disparue 48 h après l'instillation
Irritation cutanée	Lapin, NZB; 3 par sexe; dose 0,5 g	IIP (24 h) = 0	**Non irritant**
Sensibilisation cutanée (méthode Buehler)	Cobaye, Hartley albinos; 10 ♂♂ par groupe Subst. à l'essai : 0,4 g 100% XDE-105 Témoins positifs : 0,4 mL 10% DER 331	Négatif	Pas d'effet observé avec le XDE-105; 9 réponses positives sur 10 avec les témoins positifs; **pas un sensibilisant cutané**
Études sur la toxicité aiguë: NAF-85			
Orale	Rat, Fischer 344; 5000 mg/kg	CL_{50} > 5000 mg/kg m.c.	**Faible toxicité aiguë**
Cutanée	Lapin, NZB; 5 par sexe	CL_{50} > 2000 mg/kg m.c.	**Faible toxicité aiguë**
Inhalation (4 h, nez seulement)	Rat, Fischer 344; 5 par sexe; 5,0 mg/L	CL_{50} > 8,7 mg/L (nominale); CL_{50} > 5,0 mg/L (réelle)	**Faible toxicité aiguë**
Irritation cutanée	Lapin, NZB; 3 par sexe; dose 0,5 mL	IIP = 1/8,0	**Très peu irritant**
Irritation des yeux	Lapin, NZB; dose 0,1 g; non lavé, 3 par sexe	CMM (24 h) = 1,3/110	**Très peu irritant**

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Sensibilisation cutanée (méthode Buehler)	Cobaye, Hartley albinos; 10 ♂♂ par groupe Subst. à l'essai : 0,4 g NAF-85 Témoins positifs : 0,4 mL 10% DER 331	Négatif	**Pas un sensibilisant cutané**
ÉTUDES À COURT TERME			
Cutanée 21 jours	Lapin, NZB; 5 par sexe et par dose; 0, 100, 500, ou 1000 mg/kg m.c. par jour; 6 h par jour, 5 jours par sem. pour 15 applications	CSENO = 1000 mg/kg m.c. par jour; aucune CENO établie	Peu importe la dose testée, pas de toxicité systémique
Alimentaire 90 jours	Souris, CD-1; 10 par sexe et par dose; 0, 0,005, 0,015, 0,045 ou 0,12 % (équivalant à 0, 7,5, 22,5, 67,5 ou 180 mg/kg m.c. par jour)	CSENO = 7,5 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 22,5 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	**À 22,5 mg/kg m.c. par jour:** ↓ gain m.c. (♂♂), signes cliniques de toxicité (souillure de la région ventrale périnéale et fourrure huileuse et en désordre ♂♂); ↑ masse rate (♀♀); légère vacuolisation des cellules lymphoïdes [rate (♂♂), ganglions lymphatiques (♀♀)]; dégénérescence des tubules rénaux; hypertrophie hépatocellulaire, dilatation tunique glandulaire stomacale; nécrose moelle épinière; histiocytose organes lymphoïdes **À 67,5 mg/kg par jour:** ↓ m.c.,gain m.c. (♂♂); ↓ HGB (♂♂), HCT (♂♂), VGM (♀♀/♂♂), TCMH (♀♀/♂♂); ↑ neutrophiles; ↑ SGPT, SGOT, PA; ↓ albumine; ↑ masse reins (♂♂/♀♀), foie (♂♂/♀♀), et rate (♀♀); vacuolisation modérée cellules lymphoïdes, hépatiques (hépatocytes, cell. Kupffer), rénales (tubules rénaux), pancréatiques (acini), linguales, des organes reproducteurs (♂♂/♀♀), du cortex surrénalien (♂♂ seulement); hypertrophie hépatocellulaire; dégénérescence tubules rénaux; macrophages des alvéoles pulmonaires spumeux; myopathie linguale; hématopoïèse rate; dilatation gastrique; nécrose moelle osseuse; histiocytose organes lymphoïdes, estomac, utérus;

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire 90 jours (suite)	Souris, CD-1; 10 par sexe et par dose; 0, 0,005, 0,015, 0,045 ou 0,12 % (équivalant à 0, 7,5, 22,5, 67,5 ou 180 mg/kg m.c. par jour)	CSENO = 7,5 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 22,5 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	**À 180 mg/kg par jour:** Interruption après le jour 44 à cause de la mortalité (3 ♂♂, 2 ♀♀) attribuable à la nécrose hépatique et à la cachexie; signes cliniques comprennent hypoactivité, toilettage négligé, minceur, respiration rapide; importante ↓ m.c., gain m.c., vacuolisation cytoplasmique dans de nombreux organes chez les 2 sexes, notamment reins, foie, coeur, estomac, organes lymphoïdes (rate, thymus, ganglions lymphatiques), organes reproducteurs (ovaires, utérus, col de l'utérus, vagin, épididyme), et infiltration cellulaire inflammatoire, (histiocytose), anémie microcytique hypochromique et perturbations hépatobiliaires (↑ AP, PA, SGOT, globulines; ↓ albumine, glucose, azote uréique sanguin, bilirubines totales, chez les 2 sexes, ↓ cholestérol et cell. TG, ♂♂ seulement); aucune donnée sur la masse des organes; nécrose multifocale rate, foie, ganglions lymphatiques; nécrose moelle osseuse et myopathie squelettique
Alimentaire 90 jours	Rat, Fischer 344; 10 par sexe et par groupe; 0, 0,05, 0,1, 0,2 ou 0,4% (0, 33,9, 68,5, 133,5, ou 273,1 mg/kg m.c. par jour pour ♂♂; 0, 38,8, 78,1, 151,6, ou 308,2 mg/kg m.c. par jour pour ♀♀)	Pas de CSENO établie; CENO = 33,9 et 38,8 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	**À 33,9 38,8 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): vacuolisation cell. thyroïdiennes, histiocytose ganglions lymphatiques **68,5 et 78,1 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): ↑ azote uréique sanguin et phosphore inorganique, et↓ pH urinaire ♀♀; ↑ masse absolue, relative rate (♀♀); vacuolisation multifocale granulomateuse cell. Kupffer; cardiomyopathie bénigne (♂♂); grossissement et dégénérescence-régénération multifocale muscles squelettiques (♀♀); histiocytose rate et ganglions lymphatiques, et vacuolisation cell. thyroïdiennes (♂♂/♀♀) **133,5 et 151,6 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): ↓ significative m.c., gain m.c, et efficacité alimentaire 2 sexes; ↓ significative consommation alimentaire (♀♀); paramètres

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire 90 jours (suite)	Rat, Fischer 344; 10 par sexe et par groupe; 0, 0,05, 0,1, 0,2 ou 0,4% (0, 33,9, 68,5, 133,5, ou 273,1 mg/kg m.c. par jour pour ♂♂; 0, 38,8, 78,1, 151,6, ou 308,2 mg/kg m.c. par jour pour ♀♀)	Pas de CSENO établie; CENO = 33,9 et 38,8 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	pathologiques hématologiques et cliniques modifiés; [↓ HGB (♂♂/♀♀), HCT(♂♂), VGM (♀♀/♂♂), TCHM (♀♀/♂♂); et ↑ réticulocytes et leucocytes (♀♀/♂♂), SGOT (♂♂/♀♀), azote uréique sanguin (♀♀), et phosphore inorganique (♀♀); ↓ triglycérides (♂♂) et pH urinaire (♂♂/♀♀)]; ↑ masse absolue, relative coeur, reins, rate, surrénales, thyroïde–parathyroïde (♂♂/♀♀);↑ masse foie, utérus (♀♀); ↑ masse prostate (♂♂); hausse fréquence et gravité vacuolisation hépatique (cell. Kupffer), rénale et thyroïdienne (♂♂/♀♀); changements vacuolaires dans ganglions lymphatiques, oviducte, utérus et surrénales (♀♀); histiocytose modérée à marquée rate et ganglions lymphatiques; granulomes multifocaux hépatiques; hyperkératose stomacale (♂♂/♀♀); macrophages alvéolaires spumeux (♀♀) **273,1 et 308,2 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): 5 par sexe morts ou sacrifiés à l'état moribond après 5-6 semaines essai; tous les sujets sacrifiés au jour 44; signes cliniques comprenaient respiration profonde, rapide ou laborieuse, hypothermie, minceur, chromorhinorrée, horripilation et distension pénienne; ↓ m.c., gain m.c., consomm. aliments, efficacité alimentaire, anémie telle qu'observée par ↓ VGM et CCMH, ↑globules rouges nucléés, anisocytose, polychromie, érythroblastose et neutrophilie; ↑ ALT, AST, AP, et GGT 2 sexes et azote uréique sanguin, et phosphore inorganique ♀♀ seulement, ↑ vacuolisation cytoplasmique multiples organes chez 2 sexes [reins, foie, coeur, estomac, organes lymphoïdes (rate, thymus, ganglions lymphatiques), organes reproducteurs (ovaires, utérus, col de l'utérus,

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire 90 jours (suite)	Rat, Fischer 344; 10 par sexe et par groupe; 0, 0,05, 0,1, 0,2 ou 0,4% (0, 33,9, 68,5, 133,5 ou 273,1 mg/kg m.c. par jour pour ♂♂; 0, 38,8, 78,1, 151,6 ou 308,2 mg/kg m.c. par jour pour ♀♀)	Pas de CSENO établie; CENO = 33,9 et 38,8 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	épididyme)] infiltration cellulaire inflammatoire, (histiocytose) dans plusieurs organes; effets vacuolisation moins prononcés dans le coeur, pancréas, prostate et cortex surrénalien; moelle osseuse hypocellulaire (♂♂/♀♀) et hypospermatogénèse chez ♂♂
Alimentaire 90 jours (et 4 sem. rétablissement)	Rat, Fischer 344; 10 par sexe et par groupe plus 10 par sexe dans groupes témoins et à forte dose avec période de rétablissement; 0, 0,003, 0,006, 0,012 ou 0,06% (0, 2,2, 4,3, 8,6 ou 42,7 mg/kg m.c. par jour pour ♂♂; 0, 2,6, 5,2, 10,4 ou 52,1 mg/kg m.c. par jour pour ♀♀)	CSENO = 8,6 et10,4 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 42,7 et 52,1 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	**42,7 et 52,1 mg/kg par jour** (♂♂/♀♀): très légère à légère vacuolisation des cellules épithéliales de la vésicule thyroïdienne; gravité et fréquence légèrement réversibles à la fin de la période de rétablissement de 4 sem. Pas d'effet observé sur la conc. T_4 thyroïdienne
Alimentaire 90 jours	Chien, beagle; 4 par sexe et par dose (0, 150, 300 et 1350/900 ppm pour ♂♂ ou 900 ppm pour ♀♀) (0, 4,89, 9,73 ou 33,4 mg/kg m.c. par jour pour ♂♂; 0, 5,38, 10,47 ou 29,9 mg/kg m.c. par jour pour ♀♀)	CSENO = 4,89 et 5,38 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 9,73 et 10,47 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	**9,73 et 10,47 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): ↑ vacuolisation cytoplasmique– agrégation cell. vacuolisées dans ganglions lymphatiques, amygdales palatines, poumons, pancréas, tissu lymphoïde TGI (♂♂/♀♀); muqueuse stomacale atrophiée (♀♀) **33,4 et 29,9 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): baisse conc. subst. à l'essai au jour 38 à cause mort d'un chien, baisse m.c. moyenne et consomm. alimentaire, anémie; ↑ masse rate, thyroïde, pancréas, foie (♂♂/♀♀), enzymes hépatiques; ↓ rapport A/G; ↑ globulines, cholestérol total, SGOT, SGPT, PA, artérite, nécrose focale – épuisement cellulaire moelle osseuse, atrophie thymique, pulpe blanche rate atrophiée, prolifération cell. Kupffer dans foie (♂♂/♀♀), vacuolisation cytoplasmique – agrégation cell. vacuolisées dans rate, ganglions lymphatiques, amygdales palatines, poumons, pancréas, foie, parathyroïde, tissu lymphoïde TGI, tissu nerveux, testicules, cortex surrénalien (♂♂/♀♀)]; ↓ spermatogénèse, artérite épididyme et testicules, cell. épithéliales séminifères testicules vacuolisées; ↑ spermatides géantes dans testicules

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire 12 mois (1996)	Chien, beagle; 4 par sexe et par dose; 0, 50/60, 100/120 ou 300/360 ppm; après 4 sem., la quant. d'aliments a été abaissée pour éviter l'obésité chez les sujets [0, ,33, 2,72 ou 8,22 mg/kg m.c. par jour (♂♂); 0, 1,44, 2,68 ou 8,46 mg/kg m.c. par jour (♀♀)]	CSENO = 2,7 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 8,2 et 8,5 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	**8,2 et 8,5 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀):** ↑ conc. sérique ALT, AST, triglycérides ♂♂; ↑ fréquence cell. vacuolisées agrégées dans divers tissus lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques, amygdales palatines, intestin) ♂♂ et ♀♀; vacuolisation cell. glandulaires parathyroïdiennes chez 2 ♂♂; ↑ (statistiquement significative) masse absolue, relative thyroïde chez 3 de 4 ♀♀
Études sur la toxicité chronique et l'oncogénécité			
Alimentaire 80 semaines (1995)	Souris, CD-1; 70 par sexe et par dose (10 par sexe et par dose pour sacrifice intermédiaire à 3 et 12 mois); 0, 0,0025, 0,08 ou 0,036% [0, 3,4, 11,4 ou 50,9 mg/kg m.c. par jour (♂♂); 0, 4,2, 13,8 ou 67,0 mg/kg m.c. par jour (♀♀)]	CSENO = 11,4 et 13,8 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 50,9 et 66,0 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); pas d'effet oncogène	**50,9 et 66,0 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀):** ↓ m.c., gain m.c., correspondant à ↓ quantité graisses observées à l'autopsie chez ♂♂ et ♀♀; ↑ mortalité (♂♂/♀♀); effets hématologiques [↓ Hg, Ht, à 3 et 12 mois ♂♂ et à 3 mois ♀♀; ↑ nombre leucocytes à 12 mois (♂♂/♀♀); ↑ hypochromie globules rouges à 18 mois ♂♂]; ↑ SGOT ♂♂; ↑masse absolue et relative rate (♂♂/♀♀) en corrélation avec ↑ incidence hématopoïèse extramédullaire; ↑ incidence cas épaississement tunique gastrique (♂♂/♀♀) à l'autopsie, ↑ incidence et gravité inflammation tunique; ↑ incidence hyperplasie tunique muqueuse de l'estomac (♂♂); ↑incidence vacuolisation légère et dégénérescence–inflammation de multiples organes (reins, poumons, ganglions lymphatiques, pancréas, parathyroïde, muscles squelettiques, langue, épididymes, ovaires, utérus) ♂♂/♀♀ Pas de hausse dans l'incidence des tumeurs attribuable au traitement, ni dans le spectre des tumeurs, ou de changement dans la durée de latence, à comparer aux témoins

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire 80 semaines (1997); étude présentée pour améliorer une étude antérieure; entreprise pendant la réalisation de la précédente, mais la plupart des données incluses dans le rapport font référence aux ♀♀ du groupe exposé à la dose la plus forte	Souris, CD-1; 50 par sexe et par dose (10 par sexe par et par dose pour sacrifice intermédiaire à 12 mois); 0, 0,0008 ou 0,024 % [1,1 ou 32,7 mg/kg m.c. par jour (♂♂); 0, 1,3 ou 41,5 mg/kg m.c. par jour (♀♀)]	CSENO = 11,4 et 13,8 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 32,7 et 41,5 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); pas d'effet oncogène	**1,1 et 1,3 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): aucun effet **32,7 et 41,5 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): ↓ m.c., gain m.c. ♂♂; ↑ nombre leucocytes ♂♂/♀♀ à 12 et 18 mois, associées à une inflammation chronique tunique muqueuse de l'estomac; évaluations histopathologiques effectuées uniquement sur témoins et femelles de la souris exposées à la dose élevée; effets histopathologiques sont agrégats macrophages alvéolaires poumons, histiocytose sinusale ganglions lymphatiques, vacuolisation au niveau des parathyroïdes, myopathie muscles squelettiques (de la face et de la langue), hyperkératose, hyperplasie et inflammation stomacale; pas de hausse de fréquence de tumeurs peu importe le type, en comparaison des témoins
Alimentaire 2 ans (1995)	Rat, Fischer 344; 65 par sexe et par groupe (15 par sexe et par groupe sacrifiés après 12 mois); 0, 0,005, 0,02, 0,05 ou 0,1% [(0, 2,4, 9,5, 24,1 ou 49,4 mg/kg m.c. par jour (♂♂); 0, 3,0, 12,0, 30,3 ou 62,8 mg/kg m.c. par jour (♀♀)]	CSENO = 2,4 et 3,0 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 9,5 et 12 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	**9,5 et 12 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): ↑ fréquence légère vacuolisation des cellules épithéliales de la vésicule thyroïdienne ♂♂/♀♀ **24,1 et 30,3 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): ↑ fréquence légère à modérée vacuolisation des cellules épithéliales de la vésicule thyroïdienne ♂♂/♀♀; nécrose et inflammation très légères à modérées de la thyroïde ♀♀; ↑ masse absolue et relative thyroïde ♀♀; la gravité des changements attribuables au traitement dans la thyroïde s'accentue avec le temps; ↑ fréquence cas d'inflammation légère poumons ♂♂ et ♀♀ **49,4 et 62,8 mg/kg m.c. par jour** (♂♂/♀♀): ↑ mortalité (♂♂/♀♀); groupe sacrifié aux jours 714 et 611 (♂♂/♀♀); ↓ m.c., gain m.c.; ↑ souillure zone périnéale; ↑ nombre leucocytes ♀♀; ↑ AP, SGOT, azote uréique sanguin ♂♂/♀♀; à 12 mois, ↑ fréquence cas baisse des réserves de graisses ♂♂/♀♀, lésions dégénératives et inflammatoires du coeur, hydrothorax, changements inflammatoires dans les poumons,

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Alimentaire 2 ans (1995) (suite)	Rat, Fischer 344; 65 par sexe et par groupe (15 par sexe et par groupe sacrifiés après 12 mois); 0, 0,005, 0,02, 0,05 ou 0,1% [(0, 2,4, 9,5, 24,1 ou 49,4 mg/kg m.c. par jour (♂♂); 0, 3,0, 12,0, 30,3 ou 62,8 mg/kg m.c. par jour (♀♀)]	CSENO = 2,4 et 3,0 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO = 9,5 et 12 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	vacuolisation cell. épithéliales tubules rénaux, changements dégénératifs et inflammatoires dans les muscles squelettiques, agrégats cell. réticuloendothéliales dans foie, rate et ganglions lymphatiques mésentériques, changements dégénératifs et inflammatoires dans tunique muqueuse de l'estomac, vacuolisation des cellules épithéliales de la vésicule thyroïdienne et inflammation de la thyroïde; pas d'examen histopathologique à la fin de l'étude **pas de potentiel cancérogène à la DMT de 0,05%**
Études sur la toxicité sur le plan de la reproduction et du développement			
Multiples générations (2 générations, 2 portées à la F_1 et 1 portée à la F_2)	Rat, Sprague-Dawley; 30 par sexe et par dose, par génération; 0, 0,005, 0,02 ou 0,2%; 0, 50, 200 ou 2000 ppm (équivalant à 0, 3, 10 ou 100 mg/kg m.c. par jour)	CSENO (toxicité systémique) = 10 mg/kg m.c. par jour; CSENO (toxicité reproduction–descendants) = 10 mg/kg m.c. par jour; CENO (toxicité systémique) = 100 mg/kg m.c. par jour; CENO (toxicité reproduction–descendants) = 100 mg/kg m.c. par jour	**100 mg/kg m.c. par jour, toxicité systémique:** baisse m.c. mères P_1 pendant gestation F_{1a} et F_{1b}, hausse mortalité mères; ↑ masse coeur, reins, rate, foie, thyroïde, accompagnée d'une pathologie corroborative: histiocytose **rate et ganglions lymphatiques mésentériques,** histiocytose sinusale; **thyroïde,** vacuolisation cytoplasmique diffuse des cellules épithéliales de la vésicule thyroïdienne, associée à une inflammation chronique active de la thyroïde et de nécrose; **poumons,** ↑ incidence de cas d'inflammation multifocale subaiguë à chronique des septums interalvéolaires, accompagnée d'agrégats multifocaux de macrophages alvéolaires; ♂♂ **seulement :** dégénérescence du myocarde, avec ou sans inflammation, dégénérescence des tubules rénaux et inflammation chronique active de la prostate; ♀♀ **seulement:** dilatation des acini et débris cellulaires dans la région du pylore **100 mg/kg m.c. par jour, toxicité pour la reproduction et la descendance :** portées réduites, baisse survie petits (F_{1a} et F_{1b}), ainsi que de leur m.c. (F_{1a}, F_{1b}, et F_2 jours 14 et 21); incidence accrue cas de dystocie et de saignement vaginal postpartum, associée à la mortalité accrue mères

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Toxicité pour le développement et tératogénicité	Lapin, NZB; 20 accouplés par dose; 0, 2,5, 10 ou 50 mg/kg m.c. par jour	CSENO (toxicité mère) = 10 mg/kg m.c. par jour; CSENO (toxicité développement) = 50 mg/kg m.c. par jour; CENO (toxicité mère)= 50 mg/kg m.c. par jour; CENO (toxicité développement) non déterminée	**50 mg/kg par jour, toxicité mères:** ↓ gain m.c., de consomm. alimentaire et production fèces pendant la période d'administration dose en cours de gestation; pas d'effet tératogène ou sur le développement observé jusqu'à la dose élevée (incluse) de 50 mg/kg m.c. par jour
Toxicité pour le développement et tératogénicité	Rat, Sprague-Dawley; 30 accouplés par dose; 0, 10, 50 ou 200 mg/kg m.c. par jour	CSENO (toxicité mère) = 50 mg/kg m.c. par jour; CSENO (toxicité développement) = 10 mg/kg m.c. par jour; CENO (toxicité mère) = 200 mg/kg m.c. par jour; CENO (toxicité développement) = 50 mg/kg m.c. par jour	**200 mg/kg par jour, toxicité mère:** ↓ gain m.c. pendant la période d'administration dose en cours de gestation **50 mg/kg m.c. par jour, toxicité développement:** ↑ ossification retardée, sternèbres; pas d'effet tératogène ou sur le développement observé jusqu'à la dose élevée (incluse) de 200 mg/kg m.c. par jour
Études sur la génotoxicité			
Étude	**Espèce, souche ou type cellulaire**	**Doses administrées**	**Effets**
Salmonella Typhimurium, *E. coli* (test d'Ames) (1996)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538m, WP2uvrA	100, 250, 500, 1000, 2500, 5000 µg/plaque avec TA98, TA100, TA1535, WP2uvr2 avec-sans mélange S9, et avec TA1537 avec mélange S9, 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000 µg/plaque avec TA1537 sans mélange S9	Négatif
Cytogénécité - mammifères (*in vitro*) (1992)	Souris cellules lymphome	0 (DMSO), 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 µg/mL avec mélange S9, 0 (DMSO), 1, 5, 10, 15, 20, 25 µg/mL sans mélange S9	Négatif
Aberrations chromosomiques - mammifères (*in vitro*) (1992)	Cellules ovariennes de hamster chinois	0 (DMSO), 100, 250, 500 µg/mL avec mélange S9, 0 (DMSO), 20, 26, 35 µg/mL sans mélange S9	Négatif
Essai micronoyaux (*in vivo*) (1992)	Souris ICR	0, 500, 1000, 2000 mg/kg m.c.	Négatif
Synthèse non programmée d'ADN *in vitro* (1992)	Cultures hépatocytes rat	0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5 µg/mL	Négatif

Études sur la toxicité aiguë	Espèces, souches et doses	CSEO, CSENO et CENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes atteints, effets importants, commentaires
Études spéciales (le cas échéant)			
Neurotoxicité aiguë (1994)	Rat, Fischer 344; 10 par sexe et par dose; 0, 200, 630, 2000 mg/kg m.c., dose unique; temps observation : 15 jours	CSENO= 2000 mg/kg m.c.; CENO > 2000 mg/kg m.c.	Pas de signe de neurotoxicité, peu importe la dose; à 630 et 2000 mg/kg m.c., baisse transitoire de m.c. observée le jour de l'administration de la dose chez les 2 sexes
Neurotoxicité subchronique (1993)	Rat, Fischer 344; 10 par sexe et par dose; 0, 0,003, 0,006, 0,012 ou 0,06% [0, 2,2, 4,3, 8,6 ou 42,7 mg/kg m.c. par jour (♂♂); 0, 2,6, 5,2, 10,4 ou 52,1 mg/kg m.c. par jour (♀♀)]	CSENO = 42,7 et 51,2 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO > 42,7 et 51,2 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	Pas de signe de neurotoxicité, peu importe la dose
Neurotoxicité chronique (1995); combinée à une étude de 2 ans sur la toxicité chronique et la cancérogénécité	Rat, Fischer; 10 par sexe et par dose soumis à des essais neurocomportementaux à 0, 3, 6, 9, et 12 mois; 5 témoins et sujets soumis à 0,1%, par sexe, soumis à des examens neuropathologiques à 12 mois; 0, 0,005, 0,02, 0,05 ou 0,1% [0, 4,6, 9,2, 23 ou 46 mg/kg m.c. par jour (♂♂); 0, 5,7, 11,4, 28,5 ou 57 mg/kg m.c. par jour (♀♀)]	CSENO = 46 et 57 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀); CENO > 46 et 57 mg/kg m.c. par jour (♂♂/♀♀)	Pas de signe de neurotoxicité; pas d'effet sur la BOF ou l'activité motrice; pas de changement histopathologique au niveau du SN central ou périphérique

Annexe II Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

Paramètre	Renseignements pertinents
Composé chimique	Spinosad (spinosyne A + spinosyne D)
Formulation	Success™ 480SC
Culture	Pomme
Type d'application	Foliaire, à pleine surface
Nombre d'applications	Trois par saison
Dose	87 g m.a./ha
Dose maximale saisonnière	261 g m.a./ha
Délai avant la récolte (DAR)	7 jours
Restrictions sur l'étiquette	Applications répétées à intervalles de 7–10 jours après la première application
Nature du résidu chez les animaux	
Chèvre qui allaite	Lors des études sur le métabolisme chez la chèvre, le Spinosad (spinosynes A et D) n'était pas métabolisé dans une grande mesure. Certains des métabolites identifiés se sont formés par déméthylation, hydrolyse, et conjugaison. Les spinosynes A et D ainsi que les métabolites apparentés ont été transférés au lait, aux graisses, au muscle, aux reins et au foie. La concentration de ces résidus variait entre 0,11 et 3,57 ppm; la concentration des résidus apparentés à la spinosyne A dans le lait et les tissus était 2 à 3 fois plus élevée que celle observée avec la spinosyne D. Les RRT de tous les échantillons étaient facilement extractibles. Les spinosynes A et D étaient métabolisées par N-déméthylation de la forosamine, hydroxylation du macrolide à plusieurs endroits et une combinaison de ces réactions qui a produit plusieurs métabolites isomériques.
Positions de radiomarquage	Spinosynes A et D
Voie métabolique proposée	Comprend soit la perte d'un seul groupement méthyle par la fraction N-méthyle sur le sucre forosamine ou l'hydroxylation du macrolide en plusieurs positions différentes
Résidus préoccupants (RP)	Spinosynes A et D

Paramètre	Renseignements pertinents
Nature des résidus dans les végétaux	
Culture	Pomme : Le Spinosad (spinosynes A et D) est rapidement métabolisé dans les pommes. Les principaux métabolites décelés dans ce fruit ont été adéquatement testés chez le rat et les chercheurs ont montré qu'ils ne sont pas sources de préoccupations toxicologiques. L'incorporation de marqueurs radioactifs dans le pool général du carbone et dans des composés biochimiques endogènes est établie.
Positions de radiomarquage	Spinosynes A et D
Voie métabolique proposée	Comprend la formation initiale de résidus non polaires, certains modifiés dans la partie forosamine de la molécule. Par une dégradation plus poussée d'origine photolytique, la partie macrolide et peut-être la partie rhamnose de la molécule sont aussi modifiées pour former des résidus polaires et non extractibles qui sont sujets à une action biochimique et à une incorporation dans des constituants naturels des végétaux.
Résidus préoccupants (RP)	Spinosynes A et D
Méthode d'analyse des résidus : végétaux	
(RP)	Spinosynes A et D
Méthode de cueillette des données	CLHP et détection UV (250 nm); 85–101% pour la récupération des spinosynes A et D dans les tissus de pomme; LQ 0,01 ppm; LD 0,003 ppm
Méthode de confirmation	La CL–SM permet de déceler et de quantifier les analytes d'intérêt
Méthode de vérification réglementaire	Cette méthode est équivalente à la méthode de cueillette des données
Validation par un laboratoire indépendant (VLI)	La méthode de VLI est fiable et les résultats sont répétables

Paramètre	Renseignements pertinents
Méthode d'analyse des résidus : animaux	
(RP)	Spinosynes A et D
Méthodes de cueillette des données	CLHP et détection UV (250 nm); 76–120% pour la récupération des spinosynes A + D dans la viande et le lait. LQ 0,01 ppm; LD 0,003 ppm dans le lait et les tissus. Par immunoessais (trousse RaPID Assay d'Ohmicron), les chercheurs ont déterminé les résidus combinés de spinosynes A et D dans les tissus et le lait à une absorbance de 450 nm. La récupération s'est chiffrée à 77–101% dans le lait et les tissus. LQ 0,01 ppm; LD 0,003 ppm. La comparaison statistique des méthodes par CLHP et par immunoessais donne un coefficient de corrélation de 0,95
Méthode de confirmation	La CL–SM permet de déceler et de quantifier les analytes d'intérêt
Méthode de vérification réglementaire	Cette méthode est équivalente à la méthode de cueillette des données
Validation par un laboratoire indépendant (VLI)	La méthode de VLI est fiable et les résultats sont répétables
Méthode pour des résidus multiples	Les protocoles des méthodes existantes pour des résidus multiples ne conviennent pas à la détermination des résidus de spinosynes A et B dans la pomme ou des denrées animales
Données sur la stabilité à l'entreposage	
Matrices végétales	Jusqu'à 6 mois (pomme) et jusqu'à 3 mois (jus) à – 20 °C
Matrices animales	1,6 année dans le lait, les graisses, les reins, le foie et les muscles à – 20 °C
Essais au champ sur des cultures	Treize essais au champ sur les résidus ont été réalisés dans 3 des 5 zones requises pour une homologation au Canada (zones 1, 5 et 11); les essais ont été effectués à la dose saisonnière maximale américaine (~2× dose proposée au Canada); la valeur d'essai au champ la plus élevée s'est chiffrée à 0,089 ppm
Baisse des résidus	Les études sur la baisse des résidus montrent que les résidus de Spinosad baissent à 3 et à 7 jours après le traitement, sans baisse statistiquement significative passé 7 jours
Aliments de transformation destinés à la consommation humaine ou animale	Des pommes ont été traitées à 5× la dose maximale saisonnière proposée et ont été cueillies 7 jours après la dernière de 5 applications foliaires. La concentration totale (spinosyne A + spinosyne D) était égale à 0,1× dans le jus de pommes, et à 5,3× dans le marc humide de pomme

Paramètre	Renseignements pertinents
Alimentation du bétail	Les chercheurs ont administré à des vaches laitières, par voie orale, 1, 3 et 10 ppm de Spinosad pendant 28 jours. À 1 ppm, la plus forte concentration de Spinosad (spinosyne A + spinosyne D) a été de 0,012 ppm (lait écrémé), 0,057 ppm (lait entier), 0,249 ppm (crème), 0,06 ppm (reins), 0,115 ppm (foie), 0,023 ppm (muscle) et 0,56 ppm (graisses). Les résidus prévus dans le lait et les tissus sont fondés sur un fardeau alimentaire de 0,47 ppm
Accumulation en milieu confiné avec assolement	Non applicable
Accumulation au champ dans les cultures d'assolement	Non applicable
LMR proposées	Pomme (0,1 ppm), lait entier (0,1 ppm); viande de boeuf, mouton, chèvre, cheval, porc, et sous-produits (0,01 ppm); reins (0,03 ppm); foie (0,05 ppm); graisses boeuf, mouton, chèvre, cheval, porc (0,3 ppm)
LMR proposées à l'importation	Aucune n'a été demandée
LMR (tolerances) américaines	Pomme (0,2 ppm), MG du lait (5,0 ppm), lait entier (0,5 ppm), viande (0,15 ppm), sous-produits de viande (1,0 ppm), graisses (3,5 ppm)
LMR Codex	Aucune n'a été établie
Estimation du risque d'intoxication par la voie alimentaire, version 7.6.2 DEEM^{md} 1994–1998 Continuing Surveys of Food Intake for Individuals	La dose quotidienne potentielle (DQP), notamment par l'eau (CPE de 0,01 ppm), s'élève à 80, 60 et <55% de la dose quotidienne admissible (DQA = 0,009 mg/kg m.c.) pour les enfants de 1–6 ans, de 7–12 ans et pour le reste de la population totale, à l'inclusion des nourrissons et des personnes âgées

Annexe III Évaluation environnementale

Tableau 1 Sommaire de la transformation, de la mobilité et du devenir du Spinosad

Étude		Facteur A	Facteur D	Interprétation
Matière active de qualité technique (MAQT)				
Hydrolyse (25 °C)		Pas de transformation à pH acide ou neutre; $t_{½}$ = 200 jours à pH 9	Pas de transformation à pH acide ou neutre; $t_{½}$ = 259 jours à pH 9	Pas une voie importante de transformation
Phototransformation sur le sol		$t_{½}$ = 82 jours	$t_{½}$ = 44 jours	Pas une voie importante de transformation
Biotransformation aérobie dans le sol[1]	25°C	TD_{50} = 9–17 jours; TD_{90} < 56 jours	TD_{50} = 15 jours; TD_{90} < 56 jours	Voie importante de transformation; plus persistant à basse température
	20°C	TD_{50} = 24–43 jours; TD_{90} = 143–220 jours	TD_{50} = 15–69 jours; TD_{90} = 144–227 jours	
Adsorption–désorption (K_{oc})		2862 (sable); 844 (sable loameux); 4310 (loam sableux); 140 434 (loam limoneux); 24 397 (loam argileux)	Aucune étude réalisée	Peu mobile dans le sable loameux; légèrement mobile dans le sable; immobile dans le loam sableux, le loam limoneux et le loam argileux
		Facteur B: 2138 (sable), 672 (sable loameux), 2931 (loam sableux), 77 826 (loam limoneux)		Peu mobile dans le sable loameux; légèrement mobile dans le sable et le loam sableux, immobile dans le loam limoneux
Préparation commerciale (PC)				
Dissipation-accumulation au champ - Canada (microparcelles)		TD_{50} = 2–12 jours; TD_{90} = ~40–50 jours	TD_{50} = 3–6 jours; TD_{90} < 35 jours	NAF-85[2]; composé initial non décelé sous 5 cm; non persistant

[1] TD_{50}, temps requis pour obtenir 50 % de dissipation non du premier ordre; TD_{90}, temps requis pour obtenir 90 % de dissipation non du premier ordre.

[2] Ancien nom du Success[md] 480SC.

Tableau 2 Sommaire des produits de transformation qui se sont formés au cours des études sur le devenir en milieu terrestre

Processus	Principaux produits de transformation (% maximum des facteurs A et D appliqué)	Produits secondaires de transformation (% maximum des facteurs A et D appliqué)
Phototransformation sur le sol	Pas de principaux produits de transformation	Non identifiés (2.1–5.6%); facteur B (N° 210984) (6.8%); facteur B de D (N° 202149) (4.2%)
Biotransformation aérobie sol	Facteur B (N° 210984) (61%); facteur B de D (N° 202149) (68%)	Non identifiés (2,3–8,1%)
Dissipation au champ milieu terrestre	Facteur B de D (N° 202149) (33,6%)	Facteur B (N° 210984) (5%)

Tableau 3 Sommaire de la transformation et du devenir du Spinosad en milieu aquatique

Étude	Facteur A	Facteur D	Interprétation
Matière active de qualité technique (MAQT)			
Hydrolyse (25 °C)	Stable à pH 5 et à pH 7; $t_{½}$ = 200 jours, pH 9	Stable à pH 5 et à pH 7; $t_{½}$ = 259 jours, pH 9	Stable; pas une voie importante de transformation
Phototransformation dans l'eau	$t_{½}$ = 2 jours	$t_{½}$ = 1 jour	Voie importante de transformation
Biotransformation anaérobie sédiments–eau (25 °C)	TD_{50} = 161 jours; TD_{90} > 365 jours	TD_{50} = 250 jours; TD_{90} > 365 jours	Modérément persistant à persistant; pas une voie importante de transformation
Préparation commerciale (PC)			
Dissipation au champ, milieu aquatique, É.-U.	TD_{50} = 2–3 jours; TD_{90} < 4 jours		NAF-85 appliqué (480 g Spinosad/L); non persistant

Tableau 4 Sommaire des produits de transformation qui se sont formés lors des études sur le devenir en milieu aquatique

Processus	Principaux produits de transformation (% maximum des facteurs A et D appliqué)	Produits secondaires de transformation (% maximum des facteurs A et D appliqué)
Hydrolyse	Pas de principaux produits de transformation	Facteur B (N° 210984); dérivé de déforosamine (N° 235477); 16,17-déshydropseudoaglycone (N° 809779); 17,18-déshydropseudoaglycone (N° 809780); pseudoaglycone du facteur A; facteur B de D (N° 202149)
Phototransformation dans l'eau	13,14-dihydropseudo-aglycone du facteur A, isomère bêta (20–25% RA)	Composés non identifiés (4,2–9,3% RA)
Biotransformation anaérobie en milieu aquatique	Facteur J (perte de CH_2 du sucre méthylrhamnose) (12,2% RA); facteur J moins un autre CH_2 du sucre méthylrhamnose (14,9% RA); cétopseudoaglycone inverse (N° 814426) (14,4% RA); inconnu 5 (11,9% RA)	Facteur B (N° 210984) (9,1% RA); cétopseudoaglycone inverse (N° 806643) (isomère 1, 3,2 %; isomère 2, 3,7 %); facteur B de D (N° 202149) (7,1 %); cétopseudoaglycone inverse de D (N° 806643) (isomère 1, 2,3 %; isomère 2, 2,2 %); Composés non identifiés (3,3–7,6)
Dissipation au champ, milieu aquatique, É.-U.	Facteur B (N° 210984); facteur B de D (N° 202149)	Aucun produit mineur de transformation

Tableau 5 Concentration maximale prévue dans l'environnement (CPE) de Spinosad (facteurs A et D) sur les végétaux et d'autres sources d'aliments immédiatement après une application à la dose maximale saisonnière proposée de 261 g m.a. au total/ha

Compartiment environnemental	CPE masse fraîche (mg m.a. totales /kg)[1]	Rapport masse fraîche/sèche	CPE masse sèche (mg m.a. /kg)		
			Facteur A	Facteur D	Total
Graminées courtes	55,9	3,32	156,7	27,6	184,3
Feuilles et cultures à feuilles	29,2	11,02	273,4	48,2	321,6
Graminées longues	25,6	4,42	95,6	16,9	112,5
Cultures fourragères	13,6	5,42	62,3	11	73,3
Petits insectes	13,6	3,83	43,9	7,7	51,6
Gros insectes	2,3	3,83	7,5	1,3	8,8
Grain et semences	2,3	3,83	7,5	1,3	8,8

Tableau 6 Sommaire des risques encourus par les organismes terrestres non ciblés

Organisme	Étude	CSEO (ou CL_{50} si indiqué)	CPE (m.a. totales)	Marge d'exposition	Risque
Colin de Virginie	Aiguë orale	50 mg m.a./kg m.c.	31,3 mg m.a./kg aliments	16	Aucun
	Alimentaire 8 jours	656 mg m.a./kg aliments		21	
	Reproduction	550 mg m.a./kg aliments		18	
Colvert	Aiguë orale	200 mg m.a./kg m.c.	8,8 mg m.a./kg aliments	2181	Aucun
	Alimentaire 8 jours	302 mg m.a./kg aliments		34	
	Reproduction	550 mg m.a./kg aliments		63	
Rat	Aiguë orale (XDE-105)	CL_{50} > 2000 mg m.a./kg m.c. (♂♂+ ♀♀)	131,7 mg m.a./kg aliments	892	Aucun
		1/10 CL_{50} = 200 mg m.a./kg m.c.		0,375	Modéré
	Alimentaire 2 ans	50 mg m.a./kg m.s. aliments		0,4	Aucun[3]
Souris	Alimentaire 90 jours	50 mg m.a./kg m.s. aliments	130,9 mg m.a./kg aliments	0,4	Aucun[3]
Lombric	Aiguë 14 jours	970 mg m.a./kg substrat	0,105 mg m.a./kg sol	9240	Aucun
Abeille domestique	Contact 48 h	CL_{50} = 0,0029 µg m.a./abeille (=3,25 g m.a./ha)[4]	87 g m.a./ha application unique	0,037	Élevé
	Contact 48 h	CL_{50} = 0,045 µg m.a./abeille (=50,4 g m.a./ha)[4]		0,58	Modéré
	48-h oral	CL_{50} = 0,060 µg m.a./abeille (=67,2 g m.a./ha)[4]		0,77	Modéré
Prédateurs et parasites	Contact 24 h	CL_{50} = 29,1 mg m.a./L	150 mg m.a./L dans cuve pulv.	0,33	Modéré
	Orale 24 h	CL_{50} > 200 mg m.a./L		>2,3	Faible
Plantes terrestres	Émergence semences	Pas d'effet significatif à 560 g m.a./ha	261 g m.a./ha[5]	2	Faible
	Vigueur végétative	Pas d'effet significatif à 560 g m.a./ha		2	Faible

1 Estimation du nombre de jours requis par un oiseau ou un mammifère pour consommer une dose de Spinosad, à partir d'aliments contaminés, qui équivaudrait à la dose administrée par gavage n'ayant pas d'effet observable sur une population de sujets de laboratoire. En fonction de la m.c. et de la consommation d'aliments moyennes de témoins appartenant à l'étude sur la reproduction (oiseaux) ou de valeurs uniformisées de m.c. ou de consommation d'aliments.

2 Estimation du nombre de jours requis par un oiseau ou un mammifère pour consommer une dose de Spinosad, à partir d'aliments contaminés, qui équivaudrait à la dose administrée par gavage ayant tué 50 % des sujets de laboratoire. En fonction de valeurs uniformisées de m.c. ou de consommation d'aliments.

3 Selon une estimation fine qui utilise des données sur le métabolisme dans les végétaux, le Spinosad sur le feuillage se dissiperait rapidement et ne devrait pas faire encourir de risques à des mammifères par consommation d'aliments contaminés.

4 Selon Atkins

5 Dose saisonnière maximale sans transformation.

Tableau 7 Sommaire des risques pour des organismes aquatiques non ciblés

Organisme	Étude	CSEO (mg m.a./L)	CPE (mg m.a./L)	Marge d'exposition	Risque
Daphnia magna	48 h	0,3	0,0871	3	Faible
	21 jours	0,00062	0,0182	0,034	Élevé
Moucheron, *Chironomus riparius*	25 jours	0,0014	0,018	0,078	Élevé
Crevette tigrée	96 h	1,66	0,087	19	Aucun
Mysis	28 jours	0,084	0,018	5	Faible
Huître	96 h dépôt coquille	0,11	0,087	1,3	Faible
Crapet arlequin	96 h	2,1	0,087	24	Aucun
Truite arc-en-ciel	96 h	5,2	0,087	60	Aucun
	32 jours PSV[3]	0,5	0,018	28	Aucun
Tête-de-Boule	96 h	1,8	0,087	21	Aucun
	32 jours PSV	1,15	0,018	64	Aucun
Anabaena flos-aquae	120 h	3,9	0,087	45	Aucun
Selenastrum capricornutum	7 jours	4,3	0,087	49	Aucun
Navicula pelliculosa	120 h	0,049	0,087	0,56	Modéré
Skeletonema costatum	120 h	0,17	0,087	2	Faible
Lenticule, *Lemna gibba*	14 jours	1,86	0,087	21	Aucun

[1] CPE maximale dans l'eau calculée en fonction d'une aspersion directe
[2] CPE dans l'eau calculée en fonction d'une concentration moyenne sur 21 jours par ruissellement (GENEEC).
[3] PSV : premiers stades de vie.

Annexe IV Sommaire de la valeur

Tableau 1 USC 14 : Cultures vivrières terrestres (tordeuse à bandes obliques)

Application	Pomme (USC 14)
Produit	Success™ 480SC
Dose	182 mL produit/ha (87 g Spinosad/ha) jusqu'à un maximum de 546 mL produit/ha par an (261g Spinosad/ha par an)
Nombre d'applications	Pas plus de trois par an
Période d'application	Pour déterminer si un traitement ou une reprise de traitement est requise, il faut vérifier la densité d'infestation par les stades larvaires. De plus, il est possible de vérifier les vols d'adultes pour la génération estivale.
Organisme nuisible	Tordeuse à bandes obliques

Tableau 2 USC 27 : Plantes extérieures d'ornement (lutte contre les larves du diprion, de la spongieuse, de la livrée et de la chrysomèle)

Application	Plantes extérieures d'ornement (USC 27)
Produit	Conserve™480SC
Dose	25 mL produit/1000 L produit pulvérisé (12–24 g m.a./ha),[1] jusqu'à un maximum de 200 mL produit/ha par an (96 g Spinosad/ha par an)
Nombre d'applications	Pas plus d'une fois aux 7 jours
Période d'application	À appliquer lorsque les inspections révèlent que les organismes nuisibles sont devenus un problème
Organismes nuisibles	Larves du diprion, de la spongieuse, de la livrée (p. ex., livrée d'Amérique) et de la chrysomèle (comme la galéruque de l'orme et la chrysomèle versicolore du saule)

[1] Selon un volume de pulvérisation de 1000-2000 L/ha

Tableau 3 USC 27 : Plantes extérieures d'ornement (lutte contre le thrips des petits fruits)

Application	Plantes d'extérieur (USC 27)
Produit	Conserve™ 480SC
Dose	50 mL produit/1000 L produit pulvérisé (26 g m.a./1000 L)
Nombre d'applications	Pas plus d'une fois aux 7 jours; au maximum, trois applications par culture et par an
Période d'application	Surveillances des thrips et application lorsque la population atteint un seuil d'endommagement. Consulter les lignes directrices provinciales et les spécialistes sur le terrain. Pour de meilleurs résultats, appliquer au stade floral.
Organisme nuisible	Thrips des petits fruits

Tableau 4 USC 30 : Pelouses

Application	Pelouse (USC 30)
Produit	Conserve[md] 480SC
Dose	51–102 mL produit/ha (24,5–49 g m.a./ha), jusqu'à un maximum de 400 mL produit/ha (192 g m.a./ha)
Nombre d'applications	Pas plus d'une fois aux 7 jours
Période d'application	À appliquer lorsque les inspections révèlent que les organismes nuisibles sont devenus un problème
Organisme nuisible	Larves de la pyrale des prés